Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco

KUTANE MASTZELLERKRANKUNGEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER BETEILIGUNG INNERER ORGANE

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kristina Klepzig
aus
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534927_0001

awi-druck
Dissertations-Druck
Müllerstraße 22 · München 5
Telefon 260 40 05

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco

KUTANE MASTZELLERKRANKUNGEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER BETEILIGUNG INNERER ORGANE

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kristina Klepzig
aus
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Burg
Mitberichterstatter:	Prof. Dr.Dr.h.c. O. Braun-Falco
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.04.1984

		SEITE
1	EINLEITUNG	4
	Kasuistik	7
2	UNTERSUCHUNGSMATERIAL	9
2.1	Patienten der Dermatologischen Klinik der Universität München	9
2.2	Fallberichte aus der Literatur 1970-1982	9
2.3	Nomenklatur	11
3	ERGEBNISSE	12
3.1	Patienten der Dermatologischen Klinik der Universität München	12
3.1.1	Kutane Mastozytose im Kindesalter	12
3.1.1.1	Hautbefund	12
3.1.1.2	Krankheitsverlauf	12
3.1.2	Kutane Mastozytose im Erwachsenenalter	14
3.1.2.1	Hautbefund	14
3.1.2.2	Klinisch-Chemische Parameter	14
3.1.2.3	Krankheitsverlauf	17
3.2	Fallberichte aus der Literatur 1970-1982	20
3.2.1	Kutane Mastozytose im Kindesalter	20
3.2.1.1	Hautbefund	20
3.2.1.2	Flush-Symptomatik	31
3.2.1.3	Klinisch-Chemische Parameter	34
3.2.1.4	Behandlung	36
3.2.1.5	Krankheitsverlauf	37
3.2.1.6	Heredität	45
3.2.2	Kutane Mastozytose im Erwachsenenalter	45
3.2.2.1	Hautbefund	45
3.2.2.2	Flush-Symptomatik	47
3.2.2.3	Klinisch-Chemische Parameter	47
3.2.2.4	Behandlung	51

		Seite
3.2.2.5	Krankheitsverlauf	51
3.2.3	Systemische Mastozytose im Kindesalter	51
3.2.3.1	Hautbefund	51
3.2.3.2	Flush-Symptomatik	56
3.2.3.3	Beteiligung innerer Organe	58
3.2.3.3.1	Knochen	58
3.2.3.3.2	Knochenmark	60
3.2.3.3.3	Blutbild	60
3.2.3.3.4	Lymphknoten	62
3.2.3.3.5	Milz	62
3.2.3.3.6	Leber	64
3.2.3.3.7	Magen-Darm-Trakt	64
3.2.3.4	Behandlung	66
3.2.3.5	Krankheitsverlauf	67
3.2.4	Systemische Mastozytose im Erwachsenenalter	70
3.2.4.1	Hautbefund	70
3.2.4.2	Flush-Symptomatik	80
3.2.4.3	Beteiligung innerer Organe	83
3.2.4.3.1	Knochen	83
3.2.4.3.2	Knochenmark	87
3.2.4.3.3	Blutbild	90
3.2.4.3.4	Lymphknoten	96
3.2.4.3.5	Milz	100
3.2.4.3.6	Leber	101
3.2.4.3.7	Magen-Darm-Trakt	102
3.2.4.4	Behandlung	104
3.2.4.5	Krankheitsverlauf	107
4	BESPRECHUNG	115
4.1	Klassifikation der Mastozytosen	115
4.2.	Epidemiologische Daten	118
4.2.1	Inzidenz	118
4.2.2	Geschlechts- und Altersverteilung	118
4.2.3	Heredität	122

		Seite
4.3	Befunde	122
4.3.1	Pathologische Organbefunde	122
4.3.1.1	Kutane Manifestation	122
4.3.1.1.1	Isoliertes Mastozytom	125
4.3.1.1.2	Disseminiertes Mastozytom	125
4.3.1.1.3	Urticaria pigmentosa	127
4.3.1.1.4	Teleangiectasia macularis eruptiva perstans	129
4.3.1.1.5	Diffuse Mastozytose der Haut	131
4.3.1.1.6	Urticaria pigmentosa bullosa	132
4.3.1.2	Systemische Manifestation	133
4.3.1.2.1	Knochen	134
4.3.1.2.2	Knochenmark	137
4.3.1.2.3	Blutbild	141
4.3.1.2.4	Leber-Milz	150
4.3.1.2.5	Lymphknoten	154
4.3.1.2.6	Magen-Darm-Trakt	155
4.3.2	"Flush"-Symptomatik	158
4.4.	Behandlung der Mastozytosen	166
4.5.	Krankheitsverlauf, Prognose und Risikozeichen	171
4.5.1	Beziehung zwischen Krankheitsverlauf und Alter bei Erkrankungsbeginn	172
4.5.2	Beziehung zwischen Krankheitsverlauf und Hautbefund	178
4.5.3	Beziehung zwischen Krankheitsverlauf und der Beteiligung innerer Organe	183
5	MEDIKAMENTENVERZEICHNIS	185
6	ZUSAMMENFASSUNG	187
7	LITERATUR	189

1 EINLEITUNG

Nettleship (150) berichtete 1869 erstmals über eine Manifestationsform der kutanen Mastozytose, die Sangster (179) 1878 als Urticaria pigmentosa bezeichnete. Das histopathologische Korrelat der klinischen Beobachtungen, die kutane Mastzellvermehrung, wies Unna (208) 1887 nach. Little (137) diskutierte 1905 wegen der häufig beobachteten Lymphadenopathie, Jeanselme und Touraine (107) 1913 wegen leukämischer Blutbildveränderungen die Beziehung der Urticaria pigmentosa zu den Hämoblastosen. Touraine et al. (205) stellten 1933 die Mastzellinfiltration innerer Organe fest. Nach diesen Mitteilungen sowie der Beobachtung anderer kutaner Manifestationsformen (36,75,181,188,204) löste sich Sézary (186, 187) von dem beschreibenden Begriff "Urticaria pigmentosa". Er sowie Hissard et al. (101) und Degos (51) führten den Begriff "reticulose mastocytaire" ein und ordneten damit die Mastozytose den Retikulosen der Haut zu.

Neuen Erkenntnissen über das lymphatische und retikulohistiozytäre Zellsystem folgten in den letzten Jahren eine Neuordnung der als "Haut-Retikulosen" bezeichneten Krankheitsbilder. Die meisten Retikulosen alter Nomenklatur konnten histomorphologisch als Proliferationen des lymphatischen Zellsystems charakterisiert und nosologisch den kutanen Lymphomen vom B- oder T-Zelltyp zugeordnet werden (19,27,123).

Noch nicht geklärt ist die nosologische Stellung der Mastozytose. Nach neuen Erkenntnissen bestehen keine Anhaltspunkte für eine ontogenetische Beziehung der Mastzelle zu den Retikulumzellen (126,145). Die Mastozytose, eine autonome Mastzellproliferation unbekannter Ursache, kann daher ebenfalls nicht als Retikulose angesprochen werden.

Die Ontogenese der Mastzelle ist nach wie vor unbekannt. Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1877 durch Paul Ehrlich (67) wurden nach morphologischen Kriterien als zelluläre Vorstufen diskutiert: (siehe hierzu auch die Literaturübersicht bei Leder 127) undifferenzierte Fibroblasten (5,7,67), undifferenzierte Zellen des Kapillarmesenchyms (182), Adventitial-Zellen (163), retikulo-histiozytäre Zellen (129,176,211). Lindner (134) löste sich im Jahre 1961 von der Vorstellung der irreversiblen Differenzierung einer Zellreihe zu der Mastzelle hin und faßte alle bis zu diesem Zeitpunkt erörterten Vorstufen in einer "dynamischen" (98) Theorie zusammen. Nach dieser sollten die Mastzellen in reversiblem Vorgang durch Einlagerung von Polysacchariden in polyvalente Makrophagen entstehen. Letztgenannte entwickeln sich zum Teil wiederum aus den oben genannten Vorläufern.

Nach neuen Erkenntnissen auf dem Gebiet der Zell- und Immunforschung aus tierexperimentellen, histochemischen, immunologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen werden folgende drei Hypothesen der Mastzellentstehung diskutiert:

1 Eine irreversible Transformation, "heteroplastische Rekrutierung" (98) der Mastzellen aus:
1.1 Monozyten und damit eine mögliche Zuordnung zur myelopoetischen Zellreihe (56,57,84,97,117,118,119,127, 132,146,159,202)
1.2 Lymphozyten (29,46,63,81,82,103,104,115,154,226)
2 Die direkte Differenzierung aus einer spezifischen Stammzelle im Knochenmark (98).

Keine dieser Hypothesen kann bisher als bewiesen gelten.

Klassifikationen sind Spiegel methodischer Möglichkeiten (27). Es bleibt daher abzuwarten, inwieweit nicht neue Methoden und Modellvorstellungen von der Entwicklung des haematopoetischen Gewebes zur Klärung der Ontogenese der Mastzellen erforderlich werden. Als Ausblick hierzu sei auf die Untersuchungen von Valet et al. (209,210) verwiesen. Die genannten Autoren teilten Knochenmarkzellen gesunder und leukämischer Ratten z.B. nach DNA-Gehalt, Zellvolumen sowie der Beziehung beider Parameter ein.

In letzter Zeit wurden wiederholt maligne Krankheitsverläufe und Entartungen des myelo-monozytären oder lymphatischen Zellsystems bei Mastozytose mitgeteilt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.2.3). In der folgenden Kasuistik wird über einen Patienten mit Urticaria pigmentosa und lymphoblastischem T-Zell-Lymphom von hohem Malignitätsgrad berichtet.

Kasuistik:

Der 12-jährige Junge S.M., geboren am 27.9.70. wurde im Jahre 1979 erstmals wegen eines Mediastinaltumors in der Kinderklinik der Universität München vorgestellt.

Anamnese:
Die Familienanamnese war unauffällig. Seit dem 11. Lebensmonat bestand eine Urticaria pigmentosa infantum, die 1971 in der Dermatologischen Klinik der Universität München histologisch gesichert wurde. Durch eine internistische Durchuntersuchung konnte zu diesem Zeitpunkt eine systemische Beteiligung der Mastozytose ausgeschlossen werden. Nach Angaben der Mutter seien Juckreiz, Flush-Symptomatik oder Blasenbildung nie aufgetreten und die Hauterscheinungen seit dem 2. Lebensjahr unverändert. Außer einer Leistenhernien- und Retentionstestis Operation im Jahre 1975 wies die Anamnese keine ernsthaften Erkrankungen auf.

Status:
Der 8 5/12 Jahre alte Junge befand sich in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Es fiel ein bellender Husten mit exspiratorischem Stridor auf. Auskultatorisch ließ sich cardial ein Spätsystolikum mit punctum maximum im 6.-7. Intercostalraum rechts sowie links praecordial im 2.-4. Intercostalraum feststellen, das mit einer peripheren Pulmonalstenose vereinbar war. Die Lunge war auskultatorisch unauffällig. Zervikal konnten vereinzelt derbe, verschiebliche, bis 0,5 cm große Lymphknoten getastet werden. Im übrigen fanden sich keine organpathologischen Befunde, insbesondere keine Leber- oder Milzvergrößerung.

Hautbefund:
Am Stamm zeigten sich disseminierte, 0,5 cm im Durchmesser große, rundlich-ovale, scharf begrenzte bräunlich pigmentierte, nicht juckende Makulo-Papeln mit urtikarieller Reaktion auf mechanischen Reiz hin.

Im Röntgen-Thorax (posterior und linksanliegend) fiel eine Mediastinalverbreiterung und Pleuraerguß links basal auf.

Das Pleurapunktat enthielt 144 000 T-antigen positive Blasten/mm^3.

Durch eine Mediastinoskopie mit Probeexzision wurde ein lymphoblastisches T-Zell-Lymphom von hohem Malignitätsgrad diagnostiziert.

Weitere Befunde: Keine Besonderheiten zeigten: EKG, EEG, Liquoruntersuchung, Augenhintergrundspiegelung, Myelotomie des Beckenkammes, Sternalpunktat, Laborchemische Untersuchungen (Differentialblutbild, Elektrolyte, harnpflichtige Substanzen, Gesamteiweiß, Elektrophorese, Transaminasen, Alkalische Phosphatase, Quantitative Immunglobuline, Gerinnungsstatus, Urinstatus) BKS 13/32.

Therapie und Verlauf: Eine zytostatische Behandlung nach dem ALL 7701-Therapieplan der Universitätskinderklinik München (92, 151) führte nach 29 Tagen zu einer Vollremission für 18 Monate. Im September 1980 entwickelte der Patient ein Hodenrezidiv. Durch eine lokale Röntgenbestrahlung mit insgesamt 2600 rad und einer chemotherapeutischen Reinduktion nach dem All 7701-Therapieschema konnte erneut eine 14 Monate anhaltende Vollremission erreicht werden. Retroperitoneal gelegene Lymphknotenrezidive sowie ein Hämatologisches Rezidiv erforderten im November 1981 eine lokale Röntgenbestrahlung mit insgesamt 3000 rad und eine zytostatische Therapie nach dem All 7702-Rezidivprotokoll der Universitätskinderklinik München (92). Nach einer Teilremission für 6 Monate trat im Juni 1982 ein ZNS-Rezidiv und nach weiteren 5 Monaten im April 1983 ein erneutes Hämatologisches Rezidiv auf. Am 26.5.83 verstarb der Patient nach 4-jährigem Krankheitsverlauf in Folge einer ausgedehnten Metastasierung des Lymphsarkoms mit Infiltration des Knochenmarkes, leukämischem Blutbildung und Ausbildung großer Lymphknotenkonglomerate abdominell und submandibulär.

Die Hautveränderungen der Urticaria pigmentosa wurden durch die intensive zytostatische Therapie nicht beeinflußt.

Eine Sectio fand nicht statt.

Die Frage nach der nosologischen Einordnung der Mastozytose, die mögliche Beziehung der Mastzelle zur Knochenmarkstammzelle des hämatopoetischen Zellsystems sowie die in letzter Zeit gehäuften Mitteilungen über maligne Verlaufsformen der Mastozytose fordern das klinische Bild und die Symptomatik der Mastozytose vor dem Hintergrund neuer differenzierter Untersuchungsmethoden erneut zu überarbeiten und die Prognose zu diskutieren.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an Hand eigener Patientenbeobachtungen sowie einer zusammenfassenden Literaturübersicht über die letzten 12 Jahre hierzu einen Beitrag zu leisten.

2 UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Tabelle 1 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv (n=100) der vorliegenden Arbeit.

2.1 Patienten der Dermatologischen Klinik der Universität München

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 13 Patienten - darunter 6 Frauen - mit einer kutanen Mastozytose ohne systemische Beteiligung nachuntersucht. Unter den Erkrankten befanden sich 3 Kinder im Alter von 8 - 10 Jahren und 10 Erwachsene im Alter von 31 - 71 Jahren. In Tabelle 2 und 3 sind die Daten der Patienten aufgeführt.

Neben einer Allgemeinuntersuchung wurden von den 10 Erwachsenen Blutbild, Immunglobuline und Gesamtkomplement bestimmt. Die Immunglobuline wurden mit der Methode der Radio-Immundiffusion (Oxford Laboratories), das Gesamtkomplement mit Quantiplate K-Diffusionsplatten zur quantitativen Bestimmung der Komplementaktivität ermittelt.

2.2 Fallberichte aus der Literatur 1970-1982

Aus den Veröffentlichungen der Jahre 1970-1982 wurden 87 Fallberichte über Mastozytose erfaßt, darunter 34 Einzelberichte über kutane Mastozytose und 53 Berichte über systemische Mastozytose.

Das Alter der 34 Patienten mit kutaner Mastozytose - unter ihnen 11 Frauen - lag zwischen 1 und 70 Jahren.

Tabelle 1 Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit (n=100)

1.1 Patienten aus der Dermatologischen Klinik der Universität München (n=13)

Mastozytoseform n = 13 (100%)	Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn n=13 (100 %)			Geschlecht	n=13	(100 %)
Kutane Mastozytose n = 13 (100 %)	Unter 12 Jahre	3	(22 %)	m	2	(15 %)
				w	1	(7 %)
	Über 12 Jahre	10	(78 %)	m	5	(39 %)
				w	5	(39 %)

1.2 Fallbeschreibungen aus der Literatur 1970-1982 (n=87)

Mastozytoseform n = 87 (100 %)	Alter der Patienten bei Krankheitsbeginnn n=87 (100 %)			Geschlecht	n=87	(100 %)
Kutane Mastozytose n = 34 (37 %)	Unter 12 Jahre	28	(31 %)	m	18	(20 %)
				w	10	(11 %)
	Über 12 Jahre	6	(7 %)			
				m	5	(6 %)
				w	1	(1 %)
Systemische Mastozytose n = 53 (63 %)	Unter 12 Jahre	10	(12 %)	m	5	(6 %)
				w	5	(6 %)
	Über 12 Jahre	43	(50 %)	m	28	(33 %)
				w	15	(17 %)

In Tabelle 4 und 12 sind die Daten der 34 Fälle zusammengefaßt.
Von den veröffentlichten Kasuistiken der letzten 12 Jahre über systemische Mastozytose wurden in der vorliegenden Literaturübersicht nur die berücksichtigt, in denen die systemische Beteiligung wenigstens eines extrakutanen Organes histologisch nachgewiesen und beschrieben worden war. In Tabelle 15 und 22 sind die 53 Patienten der hier erfaßten Berichte aufgelistet und die wesentlichen organ-pathologischen Befunde festgehalten. Das Erkrankungsalter der 53 Patienten - darunter 19 Frauen - lag zwischen der Neugeborenenperiode und dem 74. Lebensjahr.

2.3 Nomenklatur

Wegen großer Differenzen in der Literatur bezüglich der Klassifikation und Nomenklatur wurden die kutanen Mastozytoseformen im Ergebnisteil zunächst beschreibend als solitäre Effloreszenzen (isoliertes Mastozytom), noduläre (disseminiertes Mastozytom), makulo-papulöse (Uricaria pigmentosa), teleangiektatisch-hämorrhagische (Teleangiectasia macularis eruptiva perstans) und diffus-kutane (diffuse Mastozytose der Haut) Erscheinungsformen zusammengefaßt und erst in der Diskussion der in Klammern angegebenen Nomenklatur zugeordnet. Einen Überblick über die Klassifikation der Mastozytosen und ihre Synonyma zeigt Tabelle 29.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patienten der Dermatologischen Klinik der Universität München

3.1.1 Kutane Mastozytose im Kindesalter

In Tabelle 2 sind die Befunde der 3 nachuntersuchten Kinder im Alter von 8-10 Jahren, unter ihnen 1 Mädchen, zusammengefaßt.

3.1.1.1 Hautbefund

2 der 3 nachuntersuchten Kinder, darunter 1 Mädchen, zeigten an Stamm und Extremitäten disseminierte, braun-rötliche Maculae mit einem Durchmesser bis zu 5 mm. Hand- und Fußflächen, Kopfhaut und Mundschleimhäute waren frei von Erscheinungen. Mechanischer und thermischer Reiz verursachten Rötung und Anschwellen der Effloreszenzen.
Das 3. Kind, ein Junge im Alter von 9 Jahren, besaß zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine Hautveränderungen im Sinne der Urticaria pigmentosa infantum mehr.
Flush-Symptomatik und Juckreiz bestanden bei keinem der Kinder.

3.1.1.2 Krankheitsverlauf

Das makulo-papulöse Exanthem an Stamm und Extremitäten eines Jungen war nach 2-jährigem Bestehen im 9. Lebensjahr spontan abgeheilt. Die Mastozytoseerkrankung der beiden anderen Kinder, beide im ersten Lebensjahr nach der Neugeborenenperiode erkrankt, hatte sich ohne Therapie nach 7 beziehungsweise 9 Jahren Krankheitsverlauf wesentlich gebessert: Die Effloreszenzen hatten an Zahl und Größe abgenommen; Vesiculae, ein urtikarieller Dermographismus sowie ein anfangs starker Juckreiz konnten nicht mehr beobachtet werden. Die die Hauterscheinungen begleitende spastische Bronchitis eines Jungen trat nicht mehr auf.

Tabelle 2

Patienten der
Dermatologischen Klinik mit kutaner Mastozytose im Kindesalter (n=3)

Patient	Geschl.	Alter Krkh.-Beginn	Unter suchg. (Jhr)	Hautbefund Effloreszenzen	/ Lokalisation	Juckreiz	Flush	Dermographismus
1 U.Ch.	m	2 Wo	8	Makulo-Papeln	Stamm Extremitäten		-	Nicht Urtikariell
2 L.C.	w	6-8 Mo	10	Macula	Stamm Extremitäten	-	-	Nicht Urtikariell
3 S.E.	m	7 Jhr	9	Macula	Stamm Extremitäten	-	-	Nicht Urtikariell

Erläuterung:
Wo: Wochen
Mo: Monate
Jhr: Jahre
w: weiblich
m: männlich

3.1.2 Kutane Mastozytose im Erwachsenenalter

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Befunde der 10 nachuntersuchten Erwachsenen, unter ihnen 5 Frauen und 5 Männer im Alter von 31 - 71 Jahren.

3.1.2.1 Hautbefund

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigten alle 10 Patienten disseminierte, scharf begrenzte, im Durchmesser bis zu 5 mm große, braun-rötliche Maculae mit zum Teil papulösem Charakter. Zusätzlich fielen bei 2 Patienten Teleangiektasien auf. Die Effloreszenzen verteilten sich in unterschiedlicher Dichte über Stamm und Extremitäten bei 6 (60 %) der Nachuntersuchten, bei den 4 (40 %) weiteren waren nur die unteren Extremitäten mit Betonung der proximalen Anteile befallen. Hand- und Fußflächen, Kopfhaut und Mundschleimhaut wiesen keine Erscheinungen im Sinne einer Urticaria pigmentosa adultorum auf. Bei 2 Patienten ließ sich ein urtikarieller Dermographismus auslösen, die Reaktion der 8 anderen Erwachsenen schwankte zwischen leichter Rötung und Erektilität mit starker Rötung. Anamnestisch berichteten 2 der Untersuchten von einer generalisierten Rötung der Haut auf thermischen Reiz. Juckreiz bestand bei 5, Flush-Symptome bei 2 Patienten.

3.1.2.2 Klinisch-Chemische Parameter

Im Blutbild zeigten sich außer einer mäßigen relativen Granulozytose (79%) (Patient 6 Tabelle 3) und einer leichten relativen Lymphozytose (59%) (Patient 7 Tabelle 3) keine pathologischen Befunde.
Die Werte der Immunglobuline IgG, IgA, IgM lagen bei allen 10 Untersuchten im Normbereich. Das Gesamtkomplement war bei 2 der Erwachsenen (Patient 1 und 3 Tabelle 3) leicht erhöht.

Tabelle 3

Patienten der Dermatologischen Klinik mit kutaner Mastozytose im Erwachsenenalter (n=10)

Patient	Geschl.	Alter Krkh.-Beginn	Alter Unter suchg. (Jahre)	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	Juckreiz	Flush	Dermographismus	Zusätzliche Krankheiten/Befunde
1 W.J.	m	39	45	Makulo-Papulös	Stamm Untere Extr.	+	-	Nicht Urtikariell Rötung +	Mit 37 Jhr. Duodenalulkus Mit 43 Jhr. Nephrolithiasis, Doppelniere links Nach heißem Bad generalisiertes Erythem
2 Z.CH.	m	66	71	Makulo-Papulös Teleangiektasien	Untere Extr.	-	-	Nicht Urtikariell Rötung (+)	Mit 40 Jhr. Briden-Ileus nach Cholezystektomie bei Cholelithiasis Dupuytren-Kontraktur linke Handfläche
3 Z.P.	m	29	41	Makulo-Papulös	Stamm Untere Extr.	-	-	Nicht Urtikariell Rötung ++	-
4 M.S.	m	29	31	Maculae	Stamm Untere Extr.	+	-	Nicht Urtikariell Rötung ++	-
5 K.E.	m	32	37	Makulo-Papulös	Stamm Obere Untere Extr.	+ (anfallsweise)	-	Urtikariell	Relative Lymphozytose von 59%

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Patienten der Dermatologischen Klinik mit kutaner Mastozytose im Erwachsenenalter (n=10)

Patient	Geschl.	Alter Krkh.-Beginn	Alter Unter suchg. (Jahre)	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	Juckreiz	Flush	Dermographismus	Zusätzliche Krankheiten/Befunde
6 H.G.	w	54	62	Makulo-Papulös Teleangiektasien	Untere Extr.	-	+	Nicht Urtikariell	Mit 58 Jhr. Pyelonephritis Angina pectoris, Hypertonus Nach heißem Bad generalisiertes Erythem, relative Granulozytose von 79 %
7 K.I.	w	15	43	Maculae	Untere Extr.	+ (anfallsweise)	(+)	Nicht Urtikariell	Mit 39 Jhr. Gastritis
8. P.E.	w	26	42	Maculae	Stamm Obere Extr.	+	-	Urtikariell	--
9. K.C.	w	30	39	Makulo-Papulös	Stamm Obere/ Untere Extr.	-	-	Nicht Urtikariell	--
10. K.K.	w	32	35	Maculae	Untere Extr.	-	-	Nicht Urtikariell	--

Extr. = Extremitäten
w = weiblich
m = männlich

3.1.2.3 Krankheitsverlauf

Die ersten Hautveränderungen im Sinne einer Urticaria pigmentosa traten bei 7 der Nachuntersuchten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf. Die weiteren 3 Patienten erkrankten im 15., 54. und 66. Lebensjahr. In Abbildung 1 a ist das Patientenalter bei Erkrankungsbeginn, in Abbildung 1 b das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung festgehalten. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei neuneinhalb Jahren (Abbildung 2). Eine Beziehung zwischen Alter bei Erkrankungsbeginn sowie Dauer der Mastozytoseerkrankung und dem Schweregrad des klinischen Bildes sowie der Ausprägung des Hautbefundes bestand bei den hier vorgestellten 10 Fällen nicht.

Eine spontane Besserung der Erkrankung konnte bei 2 der Untersuchten (Patient 2 und 9, Tabelle 3) im Alter von 71 Jahren nach 5-jährigem Verlauf und im Alter von 39 Jahren nach 9-jährigem Verlauf beobachtet werden.
Bei den anderen 8 Patienten hatte die Zahl der Effloreszenzen zugenommen. Eine akute Verschlechterung war bei keinem der Untersuchten im Rahmen der Mastozytose aufgetreten. Auch der Übergang in eine systemische Mastozytose wurde trotz langer Verlaufsdauer (Abbildung 2) nicht beobachtet.

Unter PUVA-Therapie schien der Hautbefund von 3 Erwachsenen (Patient 4,5 und 8, Tabelle 3) vorübergehend gebessert: Die Effloreszenzen hoben sich nicht mehr von dem umgebenden Hautkolorit ab. Der Juckreiz blieb jedoch bei allen 3 Patienten während der Behandlung bestehen. Histologisch fand sich eine Degranulation der Mastzellen.
Eine Therapie mit Cyproheptadin (Periactinol) 3x1 Tablette täglich bei einem anderen Patienten brachte keine Besserung.

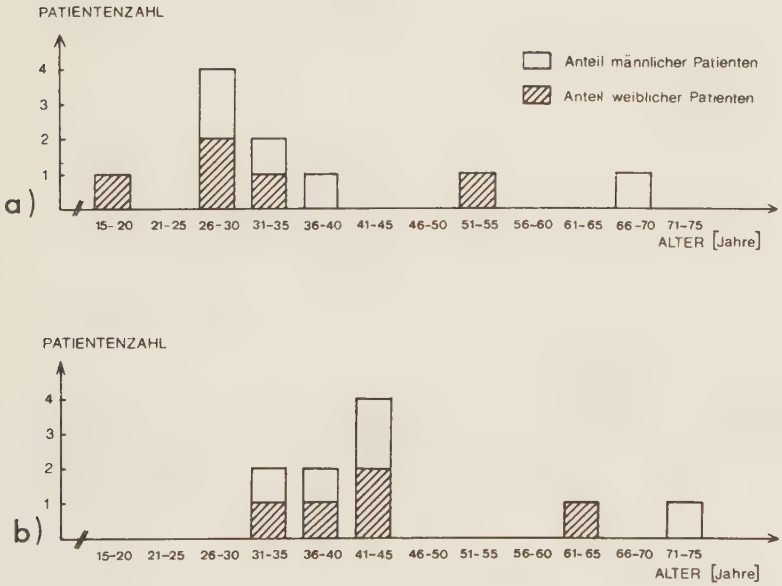

Abbildung 1: Alter der 10 Patienten mit kutaner Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Dermatologischen Klinik der Universität München

a) Bei Erkrankungsbeginn
b) Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Abbildung 2: Beobachtungszeitraum der 10 Patienten mit kutaner Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Dermatologischen Klinik der Universität München

3.2 Fallberichte aus der Literatur 1970-1982

3.2.1 Kutane Mastozytose im Kindesalter

In diesem Abschnitt wurden 28 Fallberichte über kutane Mastozytose mit Beginn im Kindesalter erfaßt. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Patienten, darunter 10 Mädchen und 18 Jungen mit einem Erkrankungsalter von 1 - 8 Jahren.

3.2.1.1 Hautbefund

Die Hautbefunde der 28 Kinder ließen sich zu folgenden, in Tabelle 5 aufgeführten vier Erscheinungsformen der kutanen Mastozytose zusammenfassen. Übergänge zwischen den Gruppen wurden beobachtet.
Zu den Erscheinungsformen im einzelnen:

Makulo-papulöse Erscheinungsform

Rot-, bis gelbbraune scharf begrenzte im Durchmesser 0,3 mm - 2 cm große makulo-papulöse zum Teil nodöse Effloreszenzen standen bei 14 Fällen (50 %) (Tabelle 4 und 5) im Vordergrund des Lokalbefundes. Die rund-ovalen bis polymorph (189) gestalteten, disseminierten, zum Teil konfluierenden Makulo-Papeln verteilten sich in unterschiedlicher Dichte über die in Tabelle 7 aufgeführten Körperregionen.

Zusätzlich zu den beschriebenen makulo-papulösen Effloreszenzen zeigten 4 der 13 Kinder folgende klinisch bemerkenswerte Hautveränderungen im Rahmen der kutanen Mastozytose: Bei einem Patienten (76) entwickelte sich der makulo-papulöse Ausschlag aus einem anfangs vesikulären Exanthem. Vorübergehend entstand spontan ein vesikuläres (79), nach Provokation ein bullöses (139) Exanthem im Bereich der Maculae bei 2 Kindern. Auf diese beiden Fälle soll im Abschnitt über die vesikulären Effloreszenzen (siehe S.28) nocheinmal eingegangen werden. Gelbbraune noduläre Plaques mit xanthelasmoidem Aussehen zeigten sich in den intertriginösen Räumen eines Kindes (35) mit generalisierter Aussaat disseminierter makulo-papulöser Erscheinungen.

Tabelle 4

Fallberichte über kutane Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982 (n=28)

Autor	Geschl.	Alter Krkh.-Beginn	Alter Unter-suchg.	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	Juckreiz	Flush	Dermographismus	Zusätzliche Befunde
1 Rockoff A.S. 1978 (170) (1)	m	2 Mo	4 Mo	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	Urtikariell	Eineiige Zwillinge
2 " (2)	m	2 Mo	4 Mo	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	Urtikariell	
3 Gerrard J.W. Chieu Ko 1979 (79)	m	2 Mo	3 Jhr	Makulo-Papulös Vesikel	Gesamtes Integument	+	+	Urtikariell	
4 Maleville J. et al 1978 (139)	m	19 Mo	2 4/12 Jhr	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	Urtikariell	Akutes Bullös-Hämorrhagisches Exanthem mit Somnolenz nach Akzidentellem Trinken von Codein Sirup
5 Coleman M.A. et al 1980 (41)	w	5 Mo	6 Jhr	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	Urtikariell	Offener Ductus Botalli Rezidv. Harnwegsinfekte
6 Weber K. 1973 (220) (1)	w	3 Mo	4 Jhr	Makulo-Papulös	Stamm	-	-	Urtikariell	Eineiige Zwillinge
7 " (2)	w	3 Mo	4 Jhr	Makulo-Papulös	Stamm	-	-	Urtikariell	
8 Fromer J.L. Jaffe N. 1973 (76)	m	3 Wo	5 6/12 Jhr	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	-	Akute Lymphoblastische Leukämie

Tabelle 4 (2) Fortsetzung

Fallberichte über kutane Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982 (n=28)

	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-Beginn	Alter Unter-suchg.	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	Juckreiz	Flush	Dermographismus	Zusätzliche Befunde
9	Jelinek J.E. 1970 (108) (1)	m	8 Jhr	10Jhr	Makulo-Papulös	Stamm Obere Extr.	+	-	Urtikariell	
10	" (2)	m 7	6/12Jhr	8 Jhr	Makulo-Papulös	Stamm	+	-	Urtikariell	Leibliche Brüder
11	" (3)	m	6 Jhr	6 Jhr	Makulo-Papulös	Stamm	-	-	Urtikariell	
12	Selmanowitz V.J. et al 1970 (189)	m	3 Jhr	22 Jhr	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	Urtikariell	Alopezie
13	Gay M.W. et al 1970 (78)	w	3 Mo	8 Jhr	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	+	-	-	
14	Carr R.D. 1971 (35)	m	8 Mo	13 Jhr	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	+	-	Urtikariell	Anetodermie
15	Vissian L. et al 1976 (214)	m	2 Jhr	8 Jhr	Nodulär	Stamm	-	-	-	

Tabelle 4 (3) Fortsetzung

Fallberichte über kutane Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982 (n=28)

	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-Beginn	Alter Unter-suchg.	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	Juckreiz	Flush	Dermographismus	Zusätzliche Befunde
16	Griffiths W. Daneshbod K. 1975 (87)	m	Geburt	50 Jhr	Nodulär	Gesamtes Integument	+	-	Rötung	Anetodermie Gastrointestinale Blutung
17	Rasmussen J.E. 1976 (162)	m	1 Mo 2	6/12 Jhr	Nodulär	Stamm	-	-	Urtikariell	
18	Grussendorf E. et al 1978 (91)	w	5 Mo 1	3/12 Jhr	Diffus-Kutan Blasen	Gesamtes Integument	+	-	Urtikariell	
19	Stewart W.M. et al 1976 (1) (197)	w	4 Mo 2	2/12 Jhr	Diffus-Kutan Blasen	Gesamtes Integument	+	+	Urtikariell	
20	" (2)	w	5 Mo 2	2/12 Jhr	Diffus-Kutan Blasen	Stamm Untere Extr.	+	+	Urtikariell	
21	" (3)	m	2 Mo 1	2/12 Jhr	Diffus-Kutan Blasen	Stamm	+	-	Urtikariell	
22	Sahihi T. Esterly N.B. 1972 (178)	m	1 Mo 1	7/12 Jhr	Diffus-Kutan Blasen	Gesamtes Integument	+	-	Urtikariell	

Tabelle 4 (4) Fortsetzung

Fallberichte über kutane Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982 (n=28)

	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-Beginn	Alter Unter-suchg.	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	Juckreiz	Flush	Dermographismus	Zusätzliche Befunde
23	Simone J.V. Hayes W.T. 1971 (192)	m	6 Mo	9 Mo	Diffus-Kutan Blasen	Gesamtes Integument	+	-	Urtikariell	Blutungen aus Duodenalulkus und Lunge
24	Klaber M. 1976 (120) (1)	w	6 Mo	25 Jhr	Diffus-Kutan Blasen	Gesamtes Integument	-	-	Urtikariell	Mutter und Tochter
25	" (2)	w	2 Mo	6 Mo	Diffus- Kutan Blasen	Untere Extr.	-	-	Rötung	
26	Verbov J.L. 1971 (212)	m	5 Mo	8 Mo	Diffus-Kutan Blasen	Stamm Unt. Extr.	+	-	Urtikariell	
27	Willemze R. et al 1980 (222)	m	Geburt	27 Jhr	Diffus-Kutan	Gesamtes Integument	+	-	Urtikariell	Nach der Pubertät Auftreten mehrerer Mastozytome
28	De Villez R.L. Limmer B.L. 1975 (213)	w	3 Mo	2 Jhr	Solitäre Effloreszenz	Oberarm	-	-	-	

Erläuterung: Wo: Wochen Mo: Monate Jhr: Jahre m: männlich w: weiblich

Tabelle 5

Kutane Mastozytoseformen im Kindesalter (28 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Erscheinungsform	Anzahl der Fälle		Juckreiz		Urtikarieller Dermographismus		Blasenbildung		Flush		Erkrankungsalter		
Gesamt	n=28	100 %	n=13	46 %	n=23	82 %	n=10	36 %	n=3	10 %		n =28	100 %
Makulo-Papulös	14	50 %	5	18 %	12	43 %	2	7 %	1	3 %	1. Lebensjahr: 2.-10. "	9 5	32 % 18 %
Nodulär	3	10 %	1	3 %	1	3 %	-	-	-	-	1. Lebensjahr: 2. Lebensjahr:	- 3	10 %
Diffus-Kutan	10	36 %	7	25 %	10	36 %	8	29 %	2	7 %	1. Lebensjahr: 2. Lebensjahr:	10 -	36 %
Solitäre Effloreszenz	1	3 %	-	-	-	-	-	-	-	-	1. Lebensjahr:	1	3 %

Juckreiz wurde bei 5 (36 %), ein urtikarieller Dermographismus bei 12 (86 %) Patienten und Flush-Symptomatik in einem (7 %) Fall mit makulo-papulösem Hautbefund beobachtet (Tabelle 6).

Diffus-Kutane Erscheinungsform

Eine diffuse kutane Mastzellinfiltration des gesamten Integuments oder umschriebener Hautareale lag in 10 der 28 erfaßten Fälle (36 %) vor (Tabelle 4 und 5). Die erythematös gerötete oder gelbbraun getönte, trockene Haut dieser Patienten wurde als lichenoid-ödematös verdickt beschrieben. Die Hautfalten im axillären, inguinalen Bereich und über den Hand- und Kniegelenken waren lederartig vergröbert.

Zusätzlich zu den beschriebenen diffus-kutanen Hautveränderungen fielen klinisch folgende Besonderheiten auf: In den erkrankten Hautbezirken bildeten sich bei 4 Kindern (192,197 (1)(2),212) Blasen spontan, bei weiteren 4 Patienten (41,120 (1)(2),192) ließen sie sich leicht provozieren. Bei der Beschreibung der vesikulär-bullösen Effloreszenzen (siehe S.28) sollen diese 8 Erkrankten noch einmal berücksichtigt werden. Bei einem anderen Kind (178) manifestierte sich die Mastozytoseerkrankung klinisch ausschließlich in einer extremen urtikariellen Reaktion auf leichten mechanischen Reiz hin. In einem weiteren Fall (197(2)) hoben sich von der infiltrierten Haut braune Maculae ab.

Starker Juckreiz fiel bei 7 (70 %), ein urtikarieller beziehungsweise ein vesikulär-bullöser Dermographismus bei allen 10 Patienten mit diffus-kutanem Hautbefund auf (Tabelle 6) Flush-Symptomatik begleitete die Hauterscheinungen bei 2 Erkrankten (197(1)(2)).

Tabelle 6

Symptome der kutanen Mastozytoseformen im Kindesalter
(28 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Erscheinungsform	Makulo-Papulös n = 14 (100 %)		Diffus-Kutan n = 10 (100 %)		Nodulär n = 3 (100 %)		Solitäre Effloreszenz n = 1
Juckreiz	5	(36 %)	7	(70 %)	1	(33 %)	-
Urtikarieller Dermographismus	12	(86 %)	10	(100 %)	1	(33 %)	-
Blasenbildung	2	(14 %	8	(80 %)	-		-
Flush-Symptomatik	1	(7 %)	2	(20 %)	-		-

Im Zusammenhang mit der makulo-papulösen und diffus-kutanen Erscheinungsform soll abschließend noch einmal auf die vesikulo-bullösen Effloreszenzen eingegangen werden. Sie imponierten klinisch bei 10 der 27 Fälle (36 %) mit kutaner Mastozytose mit Beginn im Kindesalter (Tabelle 5). Wie bereits oben ausgeführt, entwickelten sie sich anfallsweise bei 2 Patienten (79,139) mit makulo-papulösem Hautbefund im Bereich der Maculae, sowie bei weiteren 8 Kindern (91,120 (1)(2),192,197(1)(2)(3),212) mit diffus-kutanem Erscheinungsbild der Mastozytoseerkrankung. Die intraepidermal (212) oder subepidermal (91,139,192,197,212) gelegenen Blasen oder Bläschen enthielten teils seröse (197), teils serös-hämorrhagische (139,192, 197) sterile Flüssigkeit. Sie traten einzeln oder gehäuft in Form vesikulär-bullöser Exantheme auf und ließen sich bei allen 10 Patienten durch folgende in Tabelle 9 aufgeführten Faktoren auslösen. Bei 5 der Erkrankten (79,192,197(1)(3),212) entstanden darüberhinaus die Blasen schubweise spontan. Von ihnen zeigten 4 das Bild der diffus-kutanen Mastzellinfiltration (192,197(1)(3),212) einer (79) eine makulopapulöse Erscheinungsform. Die Schübe wiederholten sich in einem Zeitraum von 2-6 Wochen. Die Hautveränderungen - es bestand eine synchrone Polymorphie - waren nach 1-7 Tagen wieder abgeheilt.

In Zusammenhang mit den vesikulär-bullösen Exanthemen zeigten 5 der 10 Patienten (50 %) eine wesentliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes, darunter 2 (139, 192) ein akutes Krankheitsbild.

Der spontanen Bildung großflächiger hämorrhagischer Blasen folgten praeterminal in einem der letztgenannten Fälle (192) diffuse Blutungen aus inneren Organen. Versehentliches Trinken von Codeinphosphat-Sirup löste hämorrhagische Blasenbildung im Bereich der bestehenden Maculae bei dem anderen Kind (139) aus.

Die in diesem Zusammenhang beobachteten Symptome von seiten des Herz-Kreislaufes, der Atemwege und des Magen-Darm-Traktes entsprachen denen bei Flush-Anfällen und werden dort besprochen (siehe S.31).

Noduläre Erscheinungsform

Noduläre Effloreszenzen mit xanthelasmoidem Aspekt prägten den Hautbefund in 3 der 28 (10 %) hier erfaßten Fälle mit kutaner Mastozytose mit Beginn im Kindesalter (Tabelle 4 und 5). Die gelblich-braunen oder beige farbenen, rundlichen papulös-nodulären Effloreszenzen besaßen einen Durchmesser von 1,5-3 cm. Der Palpationsbefund ergab eine weiche, teigige Konsistenz. Die Oberfläche wurde als glatt oder leicht gefurcht, "warzenähnlich" (214) angegeben. Rasmussen (162) beschrieb die Einzeleffloreszenz als eine im Durchmesser etwa 1 cm große Papel, in der sich 10 - 20 regelmäßig geformte, scharf begrenzte gelbe Punkte von umgebender normal getönter Haut abhoben. Bemerkenswert schien die Anordnung parallel zu den Hautlinien.

Zusätzlich zu den nodulär xanthelasmoiden Erscheinungen traten in einem Fall (214) braune Maculae auf.

Juckreiz gab in dieser Gruppe nur ein Patient (87) an. Ein urtikarieller Dermographismus ließ sich ebenfalls nur in einem Fall (214) auslösen. Flush-Symptomatik wurde nicht beobachtet (Tabelle 6).

Solitäre Effloreszenz

Eine solitäre Effloreszenz trat bei einem (Tabelle 4 und 5) (3 %) der 28 Kinder auf. Der 1 x 0,5 cm große, feste, gelborange Knoten zeigte auf mechanischen Reiz keine urtikarielle Reaktion. Juckreiz oder Flush-Symptomatik bestand bei der Patientin (218) nicht.

Bezüglich der Lokalisation der Effloreszenzen und der Ausdehnung der Hautveränderungen unterschieden sich die oben

Tabelle 7

Lokalisation der Hautveränderungen bei kutaner Mastozytose im Kindesalter

(28 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Erscheinungsform	Makulo-Papulös	Diffus-Kutan	Nodulär	Solitäre Effloreszenz
Körperregion (Literaturangabe)	n=14 (100 %)	n=10 (100%)	n=3 (100 %)	n=1 (100 %)
Regionaler Befall:				
Kopf	-	-	-	
Stamm	5 (36 %) (108(1)(2) (3),220)	3 (30 %) (197(2)(3), 212)	2 (67 %) (162,214)	
Obere Extremität	1 (71 %) (108(1))	-	-	1 (213)
Untere Extremität	-	3 (30 %) (120(2),197(2), 212)	-	
Gesamtes Integument	9 (64 %) (35,41,76,78, 79,139,170(1) (2),189)	6 (60 %) (91,120(1)178, 192, 197(1),222)	1 (33 %) (87)	

ausgeführten Erscheinungsformen wie in Tabelle 7 dargestellt. Das gesamte Integument war in 16 der 28 Fälle (57 %) betroffen, darunter 64 % der Patienten mit makulo-papulöser Erscheinungsform. Die Veränderungen traten am Kopf sowohl in der behaarten Kopfhaut als auch an der Gesichtshaut auf. Eine Beteiligung der Palmae und Plantae wurde beschrieben (170, 189). Als Praedilektionsstellen der Hautveränderungen sind zu nennen: eine Betonung des Stammes und der proximalen Extremitätenanteile bei makulo-papulösem sowie nodulären Erscheinungsbild. Bei der Gruppe mit diffus-kutanen Hautveränderungen fiel eine Verdickung der Hautfalten besonders über den Gelenken auf- hier ohne Bevorzugung der Beuge- und Streckseiten.
Eine Erkrankung der sichtbaren Schleimhäute wurde nicht beschrieben.

3.2.1.2 Flush-Symptomatik

Flush-Symptome imponierten klinisch bei 3 der 28 (10 %) Kinder mit kutaner Mastozytose. Sie wiederholten sich anfallsweise in einem Intervall von 2 - 4 Wochen und dauerten 15-90 Minuten. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Symptome, die während der Anfälle beobachtet wurden. Einer anfänglichen Übelkeit und aufschießenden Gesichtsrötung folgten eine generalisierte Hyperämie, Hypotonie und Tachykardie. Gleichzeitig zeigten die Patienten eine Ruhedyspnoe mit peripherer Zyanose. Störungen des Magen-Darmtraktes äußerten sich in Appetitverlust, Erbrechen und Diarrhoen.

In 2 der 3 Fälle entwickelten sich nach dem akuten Schub vesikuläre oder bullöse Hautveränderungen.
Die Anfälle setzten spontan ein oder wurden durch die in Tabelle 9 aufgeführten Faktoren ausgelöst.

Tabelle 8
Flush-Symptome von 3 Patienten mit kutaner Mastozytose im Kindesalter (28 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Symptome	Anzahl der Patienten (n=3)	Literaturangabe
Generalisierte Hyperämie	3	79,197 (1)(2)
Hypotonie	2	197 (1)(2)
Tachykardie	2	197 (1)(2)
Synkope	1	197 (1)
Ruhedyspnoe		
periphere Zyanose	2	79,197 (1)
Übelkeit	3	79,197 (1)(2)
Appetitverlust	1	79
Erbrechen	1	197 (1)
Diarrhoe	3	79,197 (1)(2)
Kopfweh	1	197 (1)
Rhinitis	1	197 (1)
Konjunktivale Injektion	1	197 (1)

Tabelle 9

Flush-Symptomatik und Blasenauslösende Faktoren

Art der Faktoren	Beispiel	Literaturangabe
physikalisch: mechanisch	Leichte Traumata Kratzen Haare Bürsten i.m.Injektion	79,91,120,212,197
thermisch	Sonnenexposition Temperaturwechsel	79
chemisch:	Codein-Sirup	139,197
psychisch:	Zorn Erregung Schreianfälle	79,197

3.2.1.3 Klinisch-Chemische Parameter

Das Blutbild wurde in 20 der 28 Fallberichte aus der Literatur mit kutaner Mastozytose im Kindesalter beschrieben. 5 (19 %) Patienten zeigten pathologische Veränderungen (Tabelle 10). Bei 3 dieser Erkrankten stiegen die Leukozyten vorübergehend während eines akuten Blasenschubes an.

Eine Störung der Blutgerinnung trat in einem Fall (192) nach massiven Blutungen auf.

Der Serumhistaminspiegel lag bei 6 kontrollierten Patienten (78,79,91,189,197(1)(3)) im Normbereich, ebenso der 5-Hydroxy-Indol-Essigsäurespiegel im Urin von 4 dieser Erkrankten (78,79, 189,197(3)).

Die Serumelektrophorese von 3 untersuchten Patienten (35, 78, 91) fiel normal aus.

Tabelle 10

Blutbildbefunde von 5 Patienten mit kutaner Mastozytose im Kindesalter (28 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Autor	Alter Geschl.	Hb g/ 100ml	Erythro-zyten Mill/mm^3	Hk %	Retiku-lozyten %	Thrombo-zyten /mm^3	Leuko-zyten 10^3/mm^3	Lympho-zyten %	Neutro-phile %	Eosino-phile %	Baso-phile %	Mono-zyten %	Sonstiges
76	(6 Mo) 5 6/12 Jhr m							75					Akute Lymphatische Leukämie
178	(1 Mo) 1 7/12 Jhr m						17,3	42	72	6		7	Chronische Harn-wegsinfekte
197 (1)	(4 Mo) 2 2/12 Jhr w						19,4		78				Akuter Blasenschub
197 (2)	(5 Mo) 2 2/12 Jhr w						E	E					Akuter Blasenschub
192	(6 Mo) 9 Mo m	4,8				32 000	50,35	48	45			7	Akuter Blasenschub mit diffusen Blutungen aus inneren Organen präterminal

Das in ( ) angegebende Alter = Alter bei Erkrankungsbeginn
m = männlich
w = weiblich
Jhr = Jahre
Mo = Monate
E = erhöht

3.2.1.4 Behandlung

In 9 von 28 Fällen mit kutaner Mastozytose mit Beginn im Kindesalter wurde eine Therapie durchgeführt. Cyproheptadin (Periactinol), ein Histamin- und Serotoninantagonist wurde bei 3 Kindern eingesetzt: In einem Fall (197(1)) änderte sich das Zustandsbild durch Einnahme von 8 mg Periactinol täglich nicht.

Eine Abnahme des Juckreizes und eine Verminderung von Urticae (178) beziehungsweise von bullösen Effloreszenzen (197(2)) an Zahl und Intensität konnte bei den beiden anderen Kindern erzielt werden. Bei einem von ihnen (197(2)) wurde zusätzlich eine histaminfreie Diät verabreicht.

Eine Kombinationstherapie von Chlorpheniramin (Polaronil) 2,5 mg/8 Stunden, Cimetidine (Tagamet) 60 mg/6 Stunden und zusätzlich vorübergehend Cromoglicinsäure (Intal) 100 mg/6 Stunden führte bei einem 3-jährigen Kind (79) mit makulo-papulösem Exanthem und ausgeprägter Flushsymptomatik mit anschließender Vesikelbildung zur Symptomenfreiheit.

Brompheniramine (Dimotane) 4 mg täglich bewirkte in einem Fall von diffus-kutaner Mastozytose (212) eine Besserung des Juckreizes.

Eine interne Kortikoidtherapie - die Dosierung wurde vom Autor nicht angegeben - über 2 Monate beeinflußte die Dermatose eines anderen Kindes (197(3)) nicht.
Auch eine zytostatische Therapie mit Vincristin (Endoxan) Cytarabin (Alexan), Vincristin-sulfat und Daunorubicin (Daunoblastin), die wegen einer Akuten Lymphatischen Leukämie bei einem 5-jährigen Knaben eingesetzt wurde (76), ließ das makulo-papulöse Exanthem unverändert.

Erscheinungsfrei waren 2 Kinder (108,213) nach Excision der Einzeleffloreszenzen.

3.2.1.5 Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf wird im folgenden für die vier Erscheinungsformen der kutanen Mastozytose im Kindesalter (siehe Tabelle 5) getrennt besprochen.

Makulo-papulöse Erscheinungsform

Alle 14 Patienten mit makulo-papulösem Erscheinungsbild erkrankten nach der Neugeborenenperiode, 8 (57 %) bis zum 6. Lebensmonat. In den anderen 6 (43 %) Fällen traten die ersten Hautveränderungen zwischen dem 8. Lebensmonat und dem 8. Lebensjahr auf (Abbildung 3 a). Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren die Erkrankten zwischen 4 Monate und 22 Jahre alt (Abbildung 3 b). Die durchschnittliche Verlaufszeit betrug 5 Jahre mit einem unteren Extremwert von 2 Monaten und einem oberen Extremwert von 19 Jahren (Abbildung 4).

Keine Verlaufsbeurteilung liegt in einem Fall (108) vor, dessen einzige Papel nach einem Monat exzidiert wurde.

Bei den anderen 13 Patienten dehnten sich in den ersten 2 Wochen bis 3 Jahren der Mastozytoseerkrankung die Hautveränderungen von Stamm oder Kopf ausgehend auf andere Körperregionen aus, bei 9 Erkrankten (64 %) auf das gesamte Integument (Tabelle 7). Bis zur letzten Statuserhebung hatten bei 5 Patienten (108(1)(2),139,170(1)(2)) mit einer Verlaufsdauer von unter 3 Jahren (Abbildung 4) die Effloreszenzen weiterhin zugenommen. Von den 8 Erkrankten mit einem 3-jährigen oder längeren Krankheitsverlauf zeigten 4 (50 %) (35,41,76,100) einen unveränderten, 4 (50 %) (78,79,220(1)(2)) einen gebesserten Hautbefund.

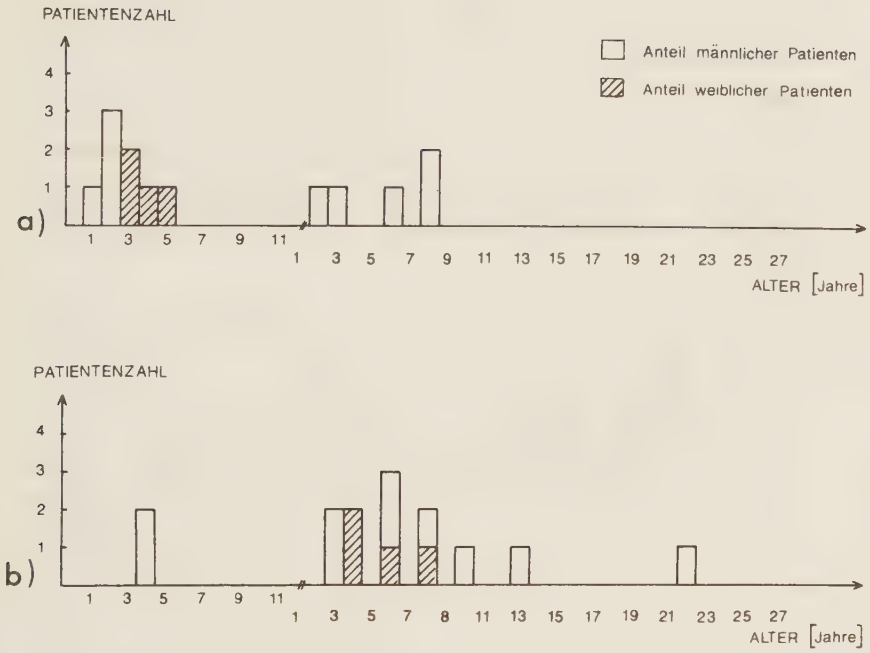

Abbildung 3: Alter der 14 Patienten mit makulo-papulöser Erscheinungsform der kutanen Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982

a) bei Erkrankungsbeginn
b) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

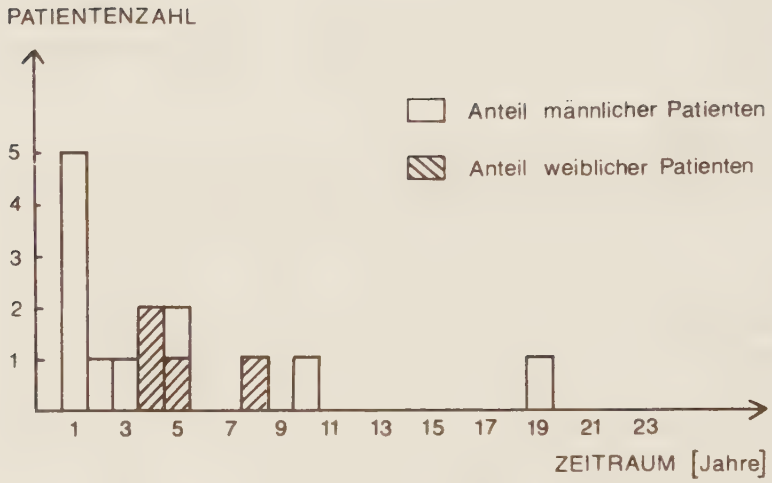

Abbildung 4: Beobachtungszeitraum der 14 Patienten mit makulo-papulöser Erscheinungsform der kutanen Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982

Bei den 4 Untersuchten mit gebessertem Hautbild bestand die Urticaria pigmentosa 3(79),4(220(1)(2)) und 8 (78) Jahre.

Der Allgemeinzustand wurde in 12 der 14 Fälle mit makulopapulöser Erscheinungsform durch die kutane Mastozytose nicht beeinflußt, bei 2 Patienten verschlechterte er sich vorübergehend. Ein Kind (139) entwickelte ein akutes Krankheitsbild mit bullösem Exanthem nach versehentlichem Trinken von Codein-Sirup (siehe S.28). In dem anderen Fall (79) wiederholten sich gehäuft Anfälle von Flush-Symptomatik (siehe S.28) mit vesikulärer Reaktion der Effloreszenzen.

Diffus-kutane Erscheinungsform

Die 10 Patienten mit diffus-kutanem Erscheinungsbild erkrankten alle in den ersten 6 Lebensmonaten. Bei einem von ihnen (222) wurden Hautveränderungen im Sinne einer kutanen Mastozytose bereits bei der Geburt festgestellt, die anderen 9 erkrankten nach der Neugeborenenperiode (Abbildung 5 a).
Bei der letzten Nachuntersuchung lag das Alter der Erkrankten zwischen 6 Monaten und 27 Jahren (Abbildung 5 b). Die Verlaufsdauer bewegte sich in den Grenzen von 6 Monaten und 26 Jahren mit einer Häufung bei 1 Jahr (Abbildung 6).

In 5 Fällen fielen zuerst eine Rötung und Verdickung der Haut auf, bei den anderen 5 Patienten beobachtete man zunächst urtikariell-vesikuläre Effloreszenzen. In einer anfänglichen Phase von 1 - 6 Monaten hatten bei allen 10 Erkrankten mit diffus-kutaner Erscheinungsform der kutanen Mastozytose im Kindesalter die Hautveränderungen sowie die Häufigkeit und das Ausmaß urtikarieller, beziehungsweise vesikulärer Reaktionen zugenommen. Das gesamte Integument war bei 6

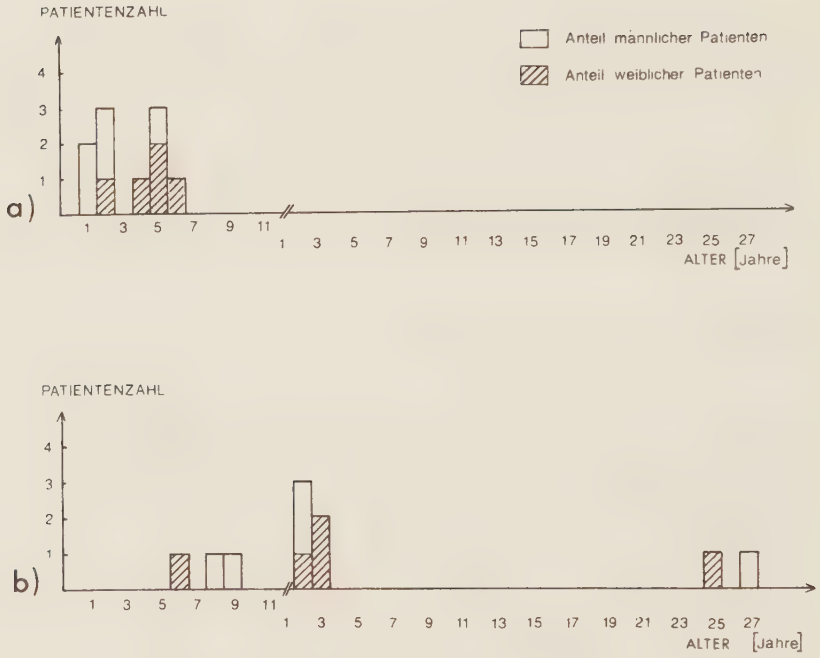

Abbildung 5: Alter der 10 Patienten mit diffus-kutaner Erscheinungsform der kutanen Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982

a) bei Erkrankungsbeginn
b) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

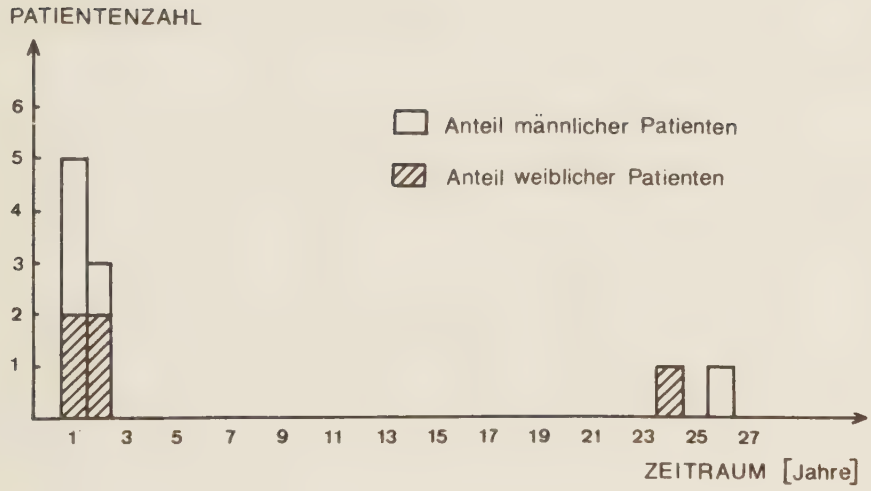

Abbildung 6: Beobachtungszeitraum der 10 Patienten mit diffus-kutaner Erscheinungsform der kutanen Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982

Untersuchten befallen (Tabelle 7). Ausgeprägte Flush-Anfälle und wiederholte Blasenschübe führten in 2 Fällen (139,192) zu einer erheblichen Reduktion des Allgemeinzustandes (siehe S.[illegible] und S.[illegible]). Das akute Krankheitsbild eines 9 Monate alten Kindes mit großflächigen hämorrhagischen Blasen endete 5 Monate nach Beginn der Mastozytose letal.

Bis zur letzten Kontrolluntersuchung änderte sich bei 5 Patienten mit einer Krankheitsdauer von unter 3 Jahren der Befund nicht. Die 4 weiteren Erkrankten zeigten eine Besserung des klinischen Bildes nach 4 (197(2)) und 15 Monaten (197(1)) sowie nach 24 (120(1)) und 26 (222) Jahren Verlaufszeit. In 3 der gebesserten Fälle hatten die Anzahl der Blasenschübe und die Flush-Symptomatik abgenommen. Die Infiltration der Haut blieb bei diesen Patienten unverändert bestehen. Sie linderte sich zusammen mit der generalisierten Rötung bei einem Untersuchten (222) nach 26 Jahren. In diesem Fall entwickelten sich nach 22 Jahren 2-- cm große Tumoren an Armen und Beinen.

Noduläre Erscheinungsform

Von den 3 Patienten mit nodulär-xanthomatöser Erscheinungsform erkrankten 2 (87,162) in den ersten 6 Monaten, 1 (214) im 2. Lebensjahr. Die Hautveränderungen waren in einem der erstgenannten Fälle bereits bei Geburt vorhanden. Die Patienten wurden zuletzt in einem Alter von 3 (162), 8 (214) und 50 (87) Jahren nachuntersucht. Die Verlaufsform betrug in allen 3 Fällen über 3 Jahre.

Bis zur letzten Befunderhebung hatten bei einem 8-jährigen Patienten (214) nach 6-jährigem Verlauf die Effloreszenzen zugenommen. Das Hautbild der beiden anderen Untersuchten war unverändert nach 3- (162) und 50-jähriger (87) Verlaufsdauer. Der Allgemeinzustand der Patienten wurde durch die nodulär-xanthelasmoiden Hautveränderungen nicht beeinträchtigt. Mit

Tabelle 11

Heredität bei kutaner Mastozytose im Kindesalter (Fallberichte aus der Literatur 1970-1982)

Autor	Alter	Geschl.	Familienbeziehung	Hautbefund Effloreszenz-/Lokalisation		Alter bei Erkrankungsbeginn
Jelinek J.E.	10 J	m		Makulo-Papulös	Stamm, Ob. Extr.	8 J
1980	8 J	m	Leibliche Brüder	Makulo-Papulös	Stamm	8 J
(108)	6 J	m		Makulo-Papulös	Stamm	6 J
Klaber M.	15 J	w	Mutter	Diffus-Kutan	Gesamtes Integ.	6 Mo
1976	6 Mo	w	Tochter	Diffus-Kutan	Untere Extr.	2 Mo
(120)						
Weber K.	4 J	w	Eineiige	Makulo-Papulös	Stamm	3 Mo
1973	4 J	w	Zwillinge	Makulo-Papulös	Stamm	4 Mo
(220)						
Rockoff A.S.	4 Mo	m	Eineiige	Makulo-Papulös	Gesamtes Integ.	2 Mo
1978	4 Mo	m	Zwillinge	Makulo-Papulös	Gesamtes Integ.	2 Mo
(170)						

m: männlich w: weiblich J: Jahre Mo: Monate

Ausnahme einer oberen Magen-Darmblutung unklarer Genese bei einem 50-jährigen (87) traten keine akuten Krankheitsbilder auf.

Solitäre Effloreszenz

Die solitäre Effloreszenz eines Kindes (213) war im 3. Monat aufgetreten und unverändert nach 2 Jahren Verlauf exzidiert worden. Nach einem weiteren Jahr Beobachtung wurden keine pathologischen Hautveränderungen mehr festgestellt.

3.2.1.6 Heredität

Verwandschaftsbeziehungen ersten Grades bestanden bei 8 der 28 Patienten mit kutaner Mastozytose im Kindesalter. Eine zusammenfassende Übersicht zeigt Tabelle 11. Auffallend war die weitgehende Übereinstimmung des Erkrankungsbeginns und der ähnliche Krankheitsverlauf bei den Mitgliedern einer Familie. Zwei weitere Fälle (78,189) besaßen je einen eineiigen Zwillingspartner, der nicht an einer Mastozytose erkrankt war.

3.2.2 Kutane Mastozytose im Erwachsenenalter

Im folgenden wurden 6 Fallberichte über kutane Mastozytose mit Beginn im Erwachsenenalter aus der Literatur von 1970-1982 zusammengefaßt. Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Patienten, unter ihnen eine Frau. 4 der 6 Erwachsenen erkrankten zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr, 2 vor dem 20. Lebensjahr im Alter von 13 (69) und 17 (11) Jahren (Abbildung 7).

3.2.2.1 Hautbefund

Alle 6 Erwachsenen zeigten bräunlich-violette, scharf begrenzte rund-ovale Makulo-Papeln mit einem Durchmesser von 0.1 - 1 cm.
Bei einem dieser Patienten (122) traten zusätzlich derbe, weißlich-gelbe, stecknadelkopfgroße xanthomatöse Effloreszenzen auf.

Tabelle 12

Fallberichte über kutane Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982 (n=6)

	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-Beginn	Alter Untersuchg. (Jhr)	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	Juckreiz	Flush	Dermographismus	Zusätzliche Befunde
1	Feistkorn R. 1975 (69)	m	13	28	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	+	Nicht Urtikariell	
2	Basler R.S.W. Harrell E.R 1974(11)	w	17	48	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument (ohne Fuß u. Hand)	+	-	Urtikariell	Sklerodermie
3	Greaves M.W. 1971 (86) (1)	m	20	30	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument (ohne Fuß u. Hand)	+	+	Urtikariell	
4	" (2)	m	31	51	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	+	Urtikariell	Splenomegalie
5	Klehr N. et al 1977 (122)	m	42	44	Makulo-Papulös	Stamm	-	-	Urtikariell	Dermatochalasis
6	Lapresle J. et al 1978 (125)	m	50	70	Makulo-Papulös	Stamm, Untere Extr.	-	+	Urtikariell	Dupuytren

w: weiblich, m: männlich, Jhr: Jahre, Extr.: Extremität

Das gesamte Integument war in 4 Fällen (67%) befallen. Bei den 2 weiteren Erkrankten verteilten sich die Erscheinungen über Stamm beziehungsweise über Stamm und untere Extremitäten.

Juckreiz gaben 3 (50%), Flush-Symptome 4 (67%) der Untersuchten an. Eine urtikarielle Reaktion der Effloreszenzen konnte bei 5 (83%) Patienten durch mechanischen Reiz, bei 3 (50 %) von ihnen durch heißes Wasser ausgelöst werden.

In Tabelle 13 sind die Hautbefunde der 6 Erwachsenen zusammengefaßt.

3.2.2.2 Flush-Symptomatik

Flush-Symptome traten bei 4 der 6 Erwachsenen mit kutaner Mastozytose (67%) auf. Sie wiederholten sich anfallsweise in einem Intervall von 2 Wochen (69) und dauerten bis zu 30 Minuten. Die Anfälle setzten bei allen 4 Patienten mit aufschießender Gesichtsrötung und Kopfschmerzen ein. Symptome von seiten des Herz-Kreislaufes, des Magen-Darm-Traktes und der Atemwege folgten in unterschiedlichem Ausmaß; sie sind in Tabelle 14 zusammengefaßt. Bei 2 Erkrankten (86(1),125) führten die Anfälle zu Bewußtseinsverlust für 15 Minuten mit totaler Amaurose für 30 Minuten bei einem dieser Erwachsenen (125).

3.2.2.3 Klinisch-Chemische Parameter

Das Blutbild war bei keinem der 6 Erwachsenen pathologisch verändert.
Die Immunelektrophorese bei einem Patienten untersucht, fiel normal aus. Das Komplement war in diesem Fall (122) erhöht.
Der Histaminspiegel im Urin lag bei 2 Patienten (86(1)(2)) weit über dem Normbereich.
Der Serumhistaminspiegel war bei einem anderen Erwachsenen unauffällig (122), in einem weiteren Fall (125) erniedrigt.
Ein normaler 5-Hydroxy-Indol-Essigsäurespiegel im Urin wurde bei einem Erkrankten nachgewiesen (125).

Tabelle 13

Kutane Mastozytoseformen im Erwachsenenalter (6 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Erscheinungsform	Anzahl der Fälle	Juckreiz	Urtikarieller Dermographismus	Blasenbildung	Flush	Erkrankungsalter
Makulo-Papulös	6 (100%)	3 (50%)	5 (83%)	-	4 (67%)	Vor dem 20. Lebensjahr n = 2 Nach dem 20. Lebensjahr n = 4

Tabelle 14

Flush-Symptome von 4 Patienten mit kutaner Mastozytose im Erwachsenenalter
(6 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Symtome	Anzahl der Patienten (n=4)	Literaturangabe
Generalisierte Hyperämie	4	69,86(1)(2),125
Hypotonie Tachykardie	4	69,86(1)(2),125
Synkope	2	86(1),125
Ruhedyspnoe	1	86(1)
Übelkeit	2	86(1),125
Appetitverlust	1	125
Erbrechen	1	125
Diarrhoe	2	86(1),125
Kopfschmerzen	4	69,86(1)(2),125
Rhinitis	1	125
Amaurose	1	125

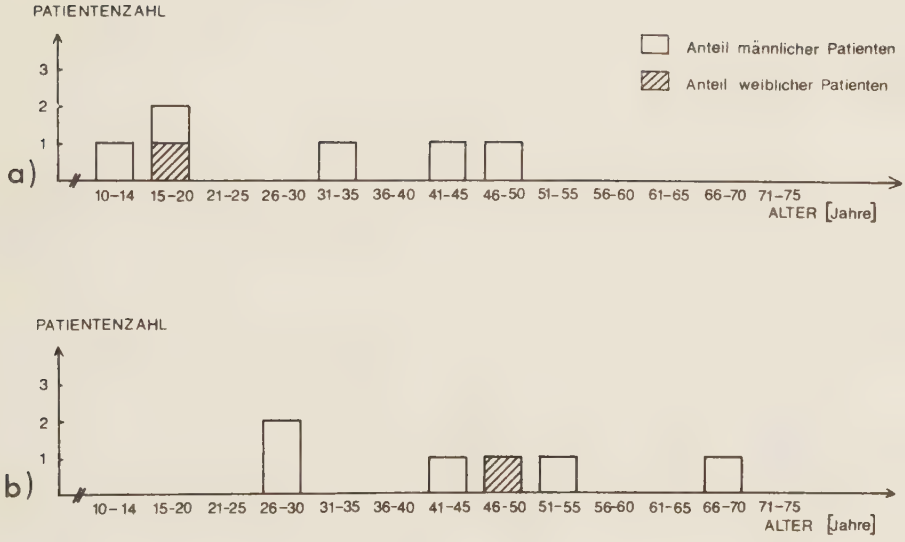

Abbildung 7: Alter der 6 Patienten mit kutaner Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982

a) bei Erkrankungsbeginn
b) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

3.2.2.4 Behandlung

Ein Therapieversuch mit Brocresine 1500 mg täglich für einen Zeitraum von zunächst 2 Wochen, dann nochmals für 4 Wochen besserte das bestehende Krankheitsbild bei 2 Patienten nicht (86(1)(2)).

3.2.2.5 Krankheitsverlauf

Die 6 Patienten mit kutaner Mastozytose im Erwachsenenalter erkrankten zwischem dem 13. und 50. Lebensjahr. Abbildung 7 a zeigt die Altersverteilung bei Erkrankungsbeginn, Abbildung 7 b die Altersverteilung zum Zeitpunkt der letzten Statuserhebung. Die Beobachtungsdauer lag bei 5 der Erwachsenen über 10 Jahren, in einem Fall (122) betrug sie 2 Jahre.
Nach der anfänglichen Ausbreitung bestanden bei 3 (50%) der 6 Patienten die Hauterscheinungen unverändert fort bei einer Verlaufszeit von 2 (122), 15 (69) und 20 (125) Jahren.
In den anderen 3 Fällen hatten sie an Zahl und Größe zugenommen. Zusätzlich setzten bei 2 dieser Untersuchten nach 8 (86(1)(2)) und 14 (86(2)) Jahren Krankheitsverlauf Flush-Symptome ein. Eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes war bei keinem der Erwachsenen aufgetreten.

3.2.3 Systemische Mastozytose im Kindesalter

Im folgenden Abschnitt wurden 10 Fallberichte über systemische Mastozytose mit Beginn im Kindesalter aus der Literatur von 1970-1982 erfaßt. Tabelle 15 zeigt einen Überblick über die Daten und organpathologischen Befunde der 10 Fälle, darunter 5 Frauen und 5 Männer mit einem Erkrankungsalter von 0 - 2 Jahren.

3.2.3.1 Hautbefund

Die Hautbefunde der 10 Kinder ließen sich zu folgenden, in Tabelle 16 aufgeführten drei kutanen Manifestationsformen der

Tabelle 15 1

Fallberichte über systemische Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982 (n=10)

Nr	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-Beginn	Alter Unter suchg.	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	J	F	D	Organbeteiligung Kn Rö	Kn B	KNM	BB	LK	Milz	Leber	M.-D. Rö	M.-D. SB	Zusätzl. Befunde
1	Sauer O. Nemetschek H. et al 1975 (180)	w	3 Mo	4 Jhr	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	+	+	+	B	M	+	T	M T	T	-	+M	
2	Dolovich J. et al 1974 (62)	m	Geburt	19 Jhr	Makulo-Papulös Erythematös	Gesamtes Integument	+	+	-	+	B	M	+	T	T	T	M	++	M Duodenalulkus, Ösophagusvarizen
3	Dantzig P.J. 1975 (48)	w	2 Jhr	20 Jhr	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	+	+	+	+		-	o	T	T	T		++	M
4	Naveh J. et al 1975 (149)	m	2 Wo	3 Jhr	Makulo-Papulös Vesikulae Erythematös	Gesamtes Integument	-	+	-	+		+	+	T	T	T	M	-	- -
5	Bakos L. et al 1972 (8)	w	Geburt	37 Jhr	Makulo-Papulös Mastzell-Tu Teleangiektasien	Gesamtes Integument	+	+	+	+		o	+	T	M o	T	M	-	+ -
6	Foroutan R. et al 1974 (74)	m	Geburt	39 Jhr	Makulös Teleangiektasien	Gesamtes Integument Mundschleimh. Gesicht	+	+	+	+	B	M	o	o	o	o	o	-	- -

Tabelle 15 (Fortsetzung) 2

Fallberichte über systemische Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982 (n=10)

Nr	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-Beginn	Alter Unter suchg.	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	J	F	D	Organbeteiligung Kn Rö	Kn B	KNM	BB	LK	Milz	Leber	M.-D. Rö	M.-D. SB	Zusätzl. Befunde
7	Lucaya J. et al 1979 (138) (1)	w	Geburt	6 Mo	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	-	+		o	o	o	T	T	-	-	-
8	" (2)	m	Geburt	4 Mo	Nodulär	Gesamtes Integument	-	-	-	+		M	+	o	T	T	+	(+)	- Duodenal-ulkus
9	Stanoeva L.J. Konstantinov D. 1973 (196)	w	3 Mo	6 Mo	Nodulär	Gesamtes Integument	+	-	+	+		+	+	T	o	T	M	+	- -
10	Harrison P.V. et al 1979 (96)	m	3 Wo	4 Jhr	Diffus-Kutan	Gesamtes Integument	+	-	+	o		o	o	o	o	T	M	-	- -

Erläuterung: Autor ( ): Nr. im Literaturverzeichnis
m: männlich, w: weiblich Mo: Monate Jhr: Jahre
J: Juckreiz, F: Flush-Symptomatik, D: urtikarieller Dermographismus
Kn: Knochen, KNM: Knochenmark, BB: Differentialblutbild, LK: Lymphknoten
M.-D.: Magen-Darm-Trakt

+: pathologischer Befund nachgewiesen
o: kein pathologischer Befund, jedoch untersucht
T: vergrößert, M: Mastzellinfiltrat
S: Symptome, Rö: röntgenologisch, B: bioptisch

Mastozytose zusammenfassen.
Zu den Manifestationsformen im einzelnen:

Makulo-Papulöse Erscheinungsform:

Disseminierte, scharf begrenzte rötlich-braune Makulo-Papeln mit einem Durchmesser von 0,5 - 1,5 cm prägten den Hautbefund bei 7 der 10 Patienten (Tabelle 16). Durch Konfluieren der Effloreszenzen entstanden in einem dieser Fälle (149) bis zu 3 cm große unregelmäßig geformte Maculae.

Zusätzlich zu den makulo-papulösen Erscheinungen lag bei 2 Kindern (62,149) ein Erythem größerer Hautareale vor. In einem der beiden genannten Fälle (149) entwickelten sich in den erythematösen Arealen Vesikeln, die unter Hintanlassung rot-brauner Flecken abheilten. Bei 2 anderen (8,74) der 7 Kinder mit makulo-papulösem Hautbefund entstanden nach der Pubertät Teleangiektasien, bei einem (74) vereinzelt im Gesicht, bei dem anderen (8) netzförmig um die seit Geburt vorhandenen Maculae am gesamten Integument. Letztgenannte Patientin (8) entwickelte nach der Pubertät darüberhinaus mehrere bis 16 cm große Mastzelltumoren. Die fleischfarbenen, zum Teil dunkelbraun pigmentierten Geschwülste mit weicher Konsistenz besaßen eine gefurchte und gelappte Oberfläche mit erweiterten Blutgefäßen, Erosionen und Krusten. Leichte Traumen verursachten diffuse Blutungen aus den Tumoren. Einige dieser Geschwülste heilten unter Narbenbildung spontan ab.

Juckreiz wurde bei 4 (57%), eine urtikarielle Reaktion der Effloreszenzen auf mechanischen Reiz hin (positives Darier'sches Zeichen) bei 4 (57%) und Flush-Symptome bei 6 der 7 (86%) Kinder mit makulo-papulösem Hautbefund bei systemischer Mastozytose beobachtet (Tabelle 15 und 16).

Noduläre Erscheinungsform

Eine dichte Aussaat gelblicher oder rosa-gelber, unregelmässig geformter, 0,5-1cm großer Nodulae mit fester Konsistenz und glatter Oberfläche bedeckte das gesamte Integument von 2 der 10 Kinder (138(2),196) mit systemischer Mastozytose. Die Knoten lagen in und über dem Hautniveau.
Blasen bildeten sich spontan oder nach milden Traumata bei beiden Patienten. Juckreiz und ein urtikarieller Dermographismus fanden sich in einem (146), Flush-Symptom in keinem der beiden Fälle.

Tabelle 16

Hautbefunde bei systemischer Mastozytose im Kindesalter (10 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Erscheinungsform	Anzahl der Fälle n=10 (100%)	Juckreiz n=6 (60%)	Urtikarieller Dermographismus n=6 (60%)	Blasenbildung n=4 (40%)	Flush-Symptomatik n=6 (60%)
Makulo-Papulös	7 (70%)	4 (40%)	4 (40%)	1 (10%)	6 (60%)
Nodulär	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	-
Diffus-Kutan	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	-

Diffus-kutane Erscheinungsform

Die diffus-kutane Mastozytoseform eines der 10 Kinder (96) mit systemischer Mastozytose äußerte sich in einer lederartigen Verdickung der zum Teil erythematös geröteten Haut, einer Vergröberung des Hautreliefs und der Hautfalten sowie einer spontanen Blasenbildung. Es bestand heftiger Juckreiz, Flush-Symptome traten nicht auf.

Bei allen 10 Patienten mit systemischer Mastozytose mit Beginn im Kindesalter war das gesamte Integument einschließlich Gesicht, Fußsohlen und Handinnenflächen befallen. Darüberhinaus ließen sich an der Mundschleimhaut eines Kindes (74) braune Maculae erkennen.

3.2.3.2

Flush-Symptomatik

Anfälle mit Flush-Symptomatik wiederholten sich bei 6 der 10 Kinder mit systemischer Mastozytose (8,48,62,74,149,180). Sie setzten spontan ein (8,48,74,149,180) oder wurden durch psychischen Streß (48,62), Speisen und physikalischen Reiz der Effloreszenzen ausgelöst.
Die Angaben über das symptomenfreie Intervall schwankten zwischen einigen Tagen (149) bis zu 3 Monaten (74).
Die Krisen dauerten zwischen 5-30 Minuten (48,74,149); bei einem der Patienten hielten sie bis zu 3 Tagen an (48).
Folgende, in der Tabelle 17 aufgeführte Symptome wurden in diesem Zusammenhang beschrieben:

Tabelle 17

Flush-Symptome bei 6 Patienten mit systemischer Mastozytose im Kindesalter
(10 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Symptome	Anzahl der Fälle n=6	(100%)	Literaturangabe
Gesichts-rötung	6	(100%)	8,48,62,74,149,180
Übelkeit	2	(33%)	8,48
Erbrechen	3	(50%)	8,48,180
Diarrhoe	2	(33%)	8,48
Kopfschmerzen	1	(17%)	74

3.2.3.3 Beteiligung innerer Organe

3.2.3.3.1 Knochen

Röntgenologisch ließen sich bei 9 der 10 Kinder (90%) (8,48, 62,74,138(1)(2),149,180,196) mit systemischer Mastozytose Skelettveränderungen nachweisen. Sie wurden bei 6 (62,138(1)(2) 149,180,196) von ihnen innerhalb der ersten drei Krankheitsjahre bei Kontrollen entdeckt. Die Befunde der drei weiteren (8,48,74) Patienten, die alle bereits zum Zeitpunkt der Geburt charakteristische Hautveränderungen zeigten, wurden im 20. (48), im 37. (8) und im 39. (74) Lebensjahr erhoben.
Eine Übersicht über die radiologischen Veränderungen bei systemischer Mastozytose mit Beginn im Kindesalter gibt Tabelle 18.

Eine diffuse Osteoporose lag bei 5 der 9 Untersuchten (56%) vor. Betroffen waren das Becken, die Wirbelsäule, die Handknochen sowie die langen Röhrenknochen. In einem Fall (149), bei dem sich die Veränderungen insbesondere auf die Epi- und Metaphysen der proximalen Femur- und distalen Tibiaanteile konzentrierten, fiel in den osteoporotischen Bezirken eine vergröberte Trabekelstruktur auf. Bei 2 der 5 Patienten mit einer diffusen Osteoporose sowie einem weiteren Untersuchten traten pathologische Frakturen des Humerus (62), Femur (149) und Kompressionsfrakturen mehrerer Brust- und Lendenwirbelkörper (74) auf.

Eine diffuse Osteosklerose wurde bei 5 der 9 Patienten (56%) im Bereich von Schädelkalotte, Rippen, Lendenwirbel sowie Humeri, Ulnae und Radii diagnostiziert (Tabelle 18).

Eine kleinfleckig-granuläre Zeichnung zeigte sich in Humerus, Femur, Tibia, Beckenknochen sowie in der Schädelkalotte von 5 der 9 (56%) Patienten. Die Veränderungen wurden beschrieben als zahlreiche kleine osteolytische Herde mit zum Teil sklerotischen Halo (138), als multiple stecknadelkopfgroße Verdichtungsbezirke in einem osteoporotischen Bereich (74) sowie als medulläre, retikuläre Verschattungen (48).

Tabelle 18

Röntgenologisch auffällige Skelettveränderungen bei systemischer Mastozytose im Kindesalter (10 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Befund	Fallzahl (n=10;100%)		Lokalisation	/ Fallzahl	Literaturangabe
Pathолog.Befund	n=9	90%			8,48,62,74,138(1)(2),149,180,196
Diffuse Osteoporose	5	50%	Kalotte	1	74
			Tibia	2	149,196
			Humerus	2	149,196
			Phalangen	2	149,196
			Becken	1	149,
			Vertebrae	2	8,74
Diffuse Osteosklerose	5	50%	Kalotte	1	138(1)
			Rippen	2	138(1),149
			Ulna/Radius	2	149,196
			Humerus	2	149,180,196
			Vertebrae	1	62
Feinfleckig granuläre Zeichnung	5	50%	Kalotte	2	8,74
			Femur	3	48,138(1)(2)
			Tibia	2	48,138(1)
			Humerus	3	48,138(1)(2)
			Becken	2	48
Pathologische Frakturen	3	30%	Femur	1	149
			Humerus	1	62
			Vertebrae	1	74
Solitärer Herd	1	10%	Rippe	1	8
Vergröberung der Trabekel	1	10%	generalisiert	1	149

Abzuheben von den genannten Formen der diffusen Skelettveränderungen ist der solitäre, knotenartige, sklerotische Herd in einer Rippe einer Patienten (8).
In einem anderen Fall (149) wurde von einer vorzeitigen Verknöcherung der Suturennähte berichtet.
Die radiologischen Befunde wurden bei 3 der 9 (33%) Patienten durch eine Knochenbiopsie ergänzt. Eine medulläre Mastzellinfiltration ließ sich in allen drei Fällen nachweisen.
Ein Erkrankter (180) mit dem röntgenologischen Befund einer diffusen Osteosklerose zeigte zusätzlich eine ausgedehnte Vermehrung kollagener Fasern.
Der Serum-Kalzium und Phosphatspiegel von 6 (48,62,74,149, 180,196) kontrollierten Patienten, sowie die Alkalische Phosphatase von 5 (8,62,74,149,180) daraufhin Untersuchten lagen im Normbereich.

3.2.3.3.2 Knochenmark

Das Knochenmark bei 9 der 10 Kinder untersucht (8,62,74,96,138 (1)(2),149,180,196), war in 6 Fällen (67%) pathologisch verändert (62,74 138(2),149,180,196). Bei den 3 anderen Patienten mit unauffälligem Befund war eine Sternalmarkpunktion durchgeführt worden.
Eine Mastzellvermehrung lag bei 4 (44%) (62,74,138(2),180), weitere Störungen der Hämatopoese wie eine leukozytäre Hyperplasie mit Gruppen atypischer lymphoider Zellen (196), eine Eosinophilie (149) und eine Myelosklerose (180) bei 3 der 9 (33%) Erkrankten vor.

3.2.3.3.3 Blutbild

Tabelle 19 gibt eine Übersicht über die Hämatogramme der 10 Patienten mit systemischer Mastozytose mit Beginn im Kindesalter. Es war in 6 (60%) (8,62,138(2),149,180,196) der 10 Fälle pathologisch verändert. Die pathologischen Befunde sind in Tabelle 20 zusammengefaßt.

Tabelle
Hämatogramme der 10 Fälle mit systemischer Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982

Autor	Hb (g/100ml)	Erythrozyten (Mill/mm3)	HK %	Retikulozyten %	Thrombozyten /mm3	Leukozyten /mm3	Lymphozyten %	Neutrophile %	Eosinophile %	Basophile %	Monozyten %	Mastzellen
180	5.1	2.35	-	-	30.000-40.000	2.000-3.000	-	-	24	-	-	-
62	10.6	-	-	-	295.000	8.400	6	80	1	1	4	-
138 (2)	7.4	-	22	-	80.000	8.900	n	n	n	n	n	-
138 (1)	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	-
8	9.4	-	-	-	n	38.000	-	-	6	-	-	-
48	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	-
149	11.2	4.3	35.7	-	72.000	10.200	-	-	6	-	-	-
196	-	2.67	-	-	150.000	8.900	65	31	1	-	1	-
74	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	-
96	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	-

Erläuterung: Hb: Hämoglobin, HK: Hämatokrit
n: im Normbereich

Alle 6 Erkrankten waren anämisch.

Pathologische Werte der leukozytären Zellreihen lagen in 5 (50%) der Fälle vor. Hierbei handelte es sich um eine Verminderung (180) oder Erhöhung (8) der Gesamtleukozytenzahl sowie einer relativen Verteilungsstörung (8,62,138(2),180,196).

Eine Thrombozytopenie fand sich bei 3 (30%) (138(2),149,180) Patienten. Störungen der Blutgerinnung traten bei 5 Kindern (48, 62,74,138(2),180) auf, darunter 2 (138(2),180) mit erniedrigter Thrombozytenzahl. Die Gerinnungsstörungen äußerten sich in einer pathologisch verlängerten Prothrombinzeit (Quick-Wert) (48,62,138(2),180), partiellen Thromboplastinzeit (48,62, 74,138(2), Thrombinzeit (74,138(2)) und Blutungszeit (48).

Mastzellen wurden bei keinem der 6 Untersuchten im peripheren Blutbild gefunden; 3 der 6 Genannten wiesen eine medulläre Mastzellinfiltration auf.

3.2.3.3.4 Lymphknoten

Vergrößerte Lymphknoten wurden bei 6 (60%) der 10 Kinder mit systemischer Mastozytose zervical (62,149,180) submandibulär (149), axillär (180) sowie inguinal (180,196) getastet. Eine generalisierte nicht schmerzhafte Lymphadenopathie lag bei 2 dieser Erkrankten vor (8,48).

Von einer Biopsie wurde in 2 Fällen (8,180) berichtet. Es zeigte sich histologisch eine Mastzellinfiltration insbesondere der subkapsulären und medullären Sinus (8) sowie auch der Keimzentren (8). Zusätzlich fiel bei einem der Patienten (180) eine Eosinophilie auf.

3.2.3.3.5 Milz

Die Milz war deutlich tastbar vergrößert bei 6 (60%) der 10 Untersuchten mit systemischer Mastozytose im Kindesalter. An-

Tabelle 20

Pathologische Blutbildbefunde bei 6 Patienten mit systemischer Mastozytose im Kindesalter (10 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Befund	Fallzahl (n=10;100%)		Literaturangabe
Pathologischer Befund	n=6	60%	8,62,138(2),149,180,196
Anämie	6	60%	8,62,138(2),149,180,196
Thrombozytopenie (unter $10^5/mm^3$)	3	30%	138(2),149,180,
Leukopenie (unter $6000/mm^3$)	1	10%	180
Leukozytose (über $15000/mm^3$)	1	10%	8
Neutrophilie (über 60%)	1	10%	62
Eosinophilie (über 5%)	3	30%	149,180
Lymphozytose (über 50%)	1	10%	196

(Die Normwerte sind dem Lehrbuch für Kinderheilkunde von Keller W. et al (116) entnommen).

gegeben wurden Meßwerte von 4-7 cm unter dem linken Rippenbogen (138(2),149), 30 cm vom oberen bis zum unteren Pol (62), bei einem weiteren Erkrankten (180) reichte sie bis zum Beckenrand.
Histologische Untersuchungen lagen nicht vor.

3.2.3.3.6 Leber

9 der 10 Patienten (90%) mit Beginn einer systemischen Mastozytose im Kindesalter besaßen eine Hepatomegalie. Die Leber war in der Medioclavicularlinie zwischen 3 und 10 cm unterhalb des rechten Rippenbogens zu tasten.

Eine Biopsie, in 6 Fällen erwähnt (60%) (Tabelle 21), erbrachte bei 5 Patienten eine Mastzellinfiltration, insbesondere der Portalfelder (8,62,96,149) sowie der Sinus (8,196). Zusätzlich zu der Mastzellvermehrung zeigte sich bei 3 der Erkrankten (8, 62) in den Portalfeldern eine Bindegewebsproliferation und ein dichtes "mottenfraßähnliches" (62) entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten (8,62), Plasmazellen (62) und Histiozyten (8).

Keine Mastzellvermehrung fand sich bei einem der Untersuchten (74), der eine Fettleber mit unspezifischer interstitieller Entzündung aufwies.

Bezüglich der klinisch-chemischen Parameter des Leberstoffwechsels stellte man bei letztgenannten Patienten (74) eine verzögerte Bromsulphthaleinausscheidung fest. In einem anderen Fall (196) waren die Serum-Glutamat-Oxalat Transaminase (SGOT) und die Serum-Pyruvat-Oxalat Transaminase (GPT) geringgradig erhöht.

3.2.3.3.7 Magen-Darm-Trakt

Pathologische Befunde im Bereich des Verdauungstraktes lagen bei 6 (60%) (8,48,62,138(2),180,196) der 10 Kinder mit systemischer Mastozytose vor.

Tabelle 21

Wesentliche pathologische Befunde von Leber, Milz und Lymphknoten der 10 Fälle mit systemischer Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982

Organ	Organbefund	Fallzahl		Literaturangabe
Leber	Vergrößerung	9	90%	8,48,62,96,138(1)(2), 149,180,196
	Mastzellinfiltrat	5	50%	8,62,96,149,196
	Fibrose	2	20%	8,62
	Biopsie	6	60%	8,62,74,96,149,196
Milz	Vergrößerung	6	60%	48,62,138(1)(2),149,180
	Mastzellinfiltrat	-	-	
	Fibrose	-	-	
	Biopsie	-	-	
Lymphknoten	Vergrößerung	6	60%	8,48,62,149,180,196
	Mastzellinfiltrat	2	20%	8,180
	Fibrose	-	-	
	Biopsie	2	20%	8,180

Von gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit (62), Erbrechen (8,48,62,180), Diarrhoe (8,48,62) und Abdominalkrämpfe (48) wurde in 4 Fällen berichtet, bei 3 von ihnen (8,48,180) in Zusammenhang mit Flush-Krisen (siehe S. 56).

Ein Malabsorptionssyndrom diagnostizierte man anhand eines pathologischen D-Xylose-Testes und einer Steatorrhoe bei einem dieser Erkrankten (48).

Radiologisch oder endoskopisch wurden bei 4 Patienten (48,62, 138(2),196) folgende Veränderungen festgestellt:
Noduläre Verdichtungen in der Dünndarmmukosa (48,196) - insbesondere im Jejunum und proximalen Ileum (196) - zeigten sich bei 2 Patienten. Bei einem von ihnen (48) waren zusätzlich die Dünndarmzotten atrophiert, im Kolon die Haustren vermindert und abgeflacht sowie die Mukosa des Sigmoids ödematös gerötet. 2 weitere Patienten besaßen (62,138(2)) Duodenalulzera, die in beiden Fällen zu ausgeprägten gastrointestinalen Blutungen führten. Einer von ihnen (62) wies darüberhinaus ein Ösophagogastrisches Junktionsulkus und Ösophagusvarizen auf.

Eine histologische Untersuchung der Magen-Darm-Schleimhaut erfolgte in 3 der 6 Fälle (48,62,180) mit Störungen im Bereich des Verdauungstraktes.
Eine Mastzellinfiltration der Dünndarmmukosa, hier insbesondere der Lamina propria, und der Submukosa lag bei 2 (48,62) Erkrankten, eine Vermehrung der Mastzellen in der Rektumschleimhaut bei einem weiteren (180) Untersuchten vor. Zusätzlich zu der Mastzellinfiltration beobachtete man in einem Fall (62) eine ödematöse Verdickung und Atrophie der Dünndarmvilli sowie ein entzündliches Infiltrat der Lamina propria.

3.2.3.4 Behandlung

Von einer medikamentösen Therapie wurde in 6 Fällen (48,62,74, 96,180,196) berichtet.
Eine Kombinationstherapie von Glukokortikoiden, genannt wurde Prednisolon (Decortin H) in einer Dosis von 5-15 mg täglich, mit

Histamin-und Serotoninantagonisten wie Diphenhydramin (Pheramin) (48) und Reserpin (Reserpin) (196) führte man bei 3 Patienten durch (48,62,196). Bei 2 von ihnen nahmen unter dieser Behandlung Juckreiz (196), Hautexanthem (62,196), Diarrhoe (62) sowie Hepatomegalie (62) ab. In dem 3. Fall (48) wurden die gastrointestinalen Störungen und die Hautveränderungen nicht beeinflußt.

Durch die Gabe von Prednison und dem Zytostatikum 6-Mercaptopurin erzielte man auch bei einem weiteren Erkrankten (180) keine Besserung der Hauterscheinungen oder der Hepatosplenomegalie. Auf Grund einer ausgedehnten Mastzellinfiltration des Knochenmarkes mit Verdrängung der Hämatopoese wurden bei diesem Kind Transfusionen alle 2 Monate erforderlich.

Nicht genauer beschrieben wurden die Therapieerfolge mit Antihistaminika und Reserpin, die bei einem anderen der Kinder erzielt wurden (96).
Mit Natriumfluorid (Ossin) 40 mg täglich und 300 IE Calcipot D_3 täglich wurden bei einem der Patienten (74) das Fortschreiten einer Osteoporose aufgehalten.

Nach der operativen Entfernung der großen Mastzelltumoren einer Erkrankten (8) besserten sich bei dieser auch die Flush-Krisen und gastrointestinalen Störungen.

3.2.3.5 Krankheitsverlauf

Als Erstsymptome einer Mastozytose zeigten alle 10 Kinder Hautveränderungen. Diese traten bei 7 (70%) (8,62,74,96,138(1)(2), 149) in der Neugeborenenperiode, bei den weiteren 3 (48,180,196) bis zum 2. Lebensjahr auf (Abbildung 8 a). Von einer Körperregion ausgehend verteilten sich die Effloreszenzen in einer Zeit von einer Woche bis zu zwei Jahren auf das gesamte Integument. Bei 2 der Untersuchten (8,74) nahmen die Erscheinungen in der Pubertät zu oder es entstanden zusätzlich andersartige Hautveränderungen (8).

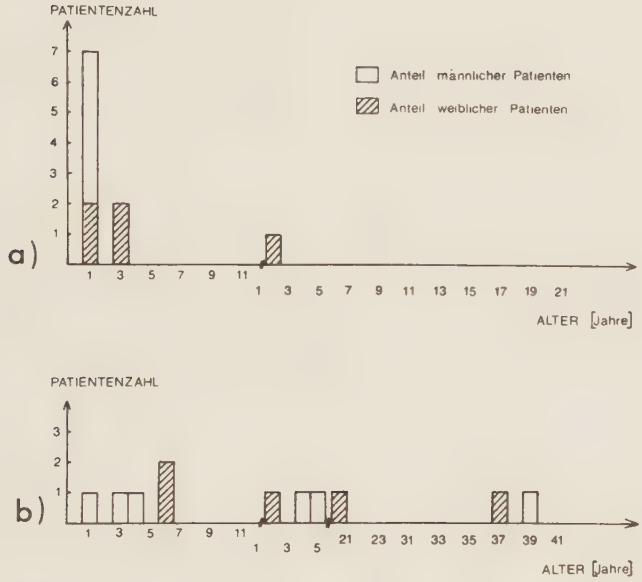

Abbildung 8: Alter der 10 Patienten mit systemischer Mastozytose im Kindesalter aus der Literatur 1970-1982

a) bei Erkrankungsbeginn
b) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer systemischen Mastozytose

Eine systemische Beteiligung wurde bei 7 der 10 Erkrankten vor der Pubertät diagnostiziert: bei 6 (96,138(1)(2),149,180,196) von ihnen bis zum 15. Lebensmonat, bei einem im 4. Lebensjahr (62). Nach der Pubertät wurde eine systemische Beteiligung in 3 Fällen im Alter von 20 (48), 37 (8) und 39 (74) Jahren festgestellt (Abbildung 8 b).

Die Dauer der Verlaufsbeobachtung der systemischen Mastozytose der erstgenannten 7 Kinder betrug 1 Monat bis 16 Jahre mit einer Häufung um ein Jahr. Von einer Ausheilung der Mastozytose wurde in keinem der 7 Fälle berichtet.

Bei 2 Patienten (96,196) (20%) besserte sich das klinische Erscheinungsbild zunächst unter medikamentöser Therapie sowie später nach Absetzen der Behandlung: Juckreiz, Hautefflorescenzen und Hepatomegalie (96) gingen nach 4 Jahren Verlauf zurück. Auch histologisch wurde eine Abnahme des Mastzellinfiltrates in der Haut festgestellt.

In den weiteren 5 Fällen (62,138(1)(2),149,180) verschlechterte sich die Erkrankung. 2 der 5 Patienten starben, einer (138(2)) im 4. Lebensmonat - 1 Monat nach der Diagnosestellung -, der andere im Alter von 19 Jahren nach 15-jähriger Dauer der systemischen Mastozytose (62). Bei beiden Erkrankten setzte einen Monat vor dem Tod eine massive gastrointestinale Blutung aus einem Duodenalulkus ein.

Die Dauer der Verlaufsbeobachtung der 3 Patienten (8,48,74), deren systemische Beteiligung erst nach der Pubertät diagnostiziert wurde, lag unter einem Jahr. Eine Heilung der Mastozytose wurde auch hier nicht beobachtet. Die Flush-Krisen einer der drei Erkrankten (8) nahmen nach der operativen Entfernung großer Mastzelltumoren (siehe S. 54) ab. In dem anderen Fall (74) konnte unter medikamentöser Therapie ein Fortschreiten der Osteoporose verzögert werden. Die gastrointestinalen Beschwerden der weiteren Patientin (48) blieben unverändert.

3.2.4 Systemische Mastozytose im Erwachsenenalter

Im folgenden wurden 43 Fallberichte über systemische Mastozytose mit Beginn im Erwachsenenalter aus der Literatur von 1970 - 1982 zusammengefaßt. Tabelle 22 gibt einen Überblick über die Daten und organpathologischen Befunde der 43 Fälle, darunter 15 Frauen und 28 Männer mit einem Erkrankungsalter zwischen 17 und 74 Jahren.

3.2.4.1 Hautbefund

Eine kutane Manifestation der systemischen Mastozytose fehlte bei 9 (Tabelle 22, Patient Nr 3 bis 11) der 43 (21 %) Erwachsenen. Bei 3 der 9 Patienten traten unspezifische Hautveränderungen wie spontane Ekchymosen und Purpura auf; alle 3 besaßen eine ausgeprägte Thrombozytopenie (siehe S. 97). Flush-Symptome wurden in 4 (44%), Juckreiz oder ein urtikarieller Dermographismus in keinem der 9 Fälle beobachtet.

Keine näheren Angaben über Art und Lokalisation der Efflores-zenzen lagen bei 6 (Tabelle 22, Patient Nr. 38-43) der weiteren 34 Patienten (14%) mit Hautbeteiligung vor, deren Veränderungen als für "Urticaria pigmentosa typisch" bezeichnet wurden. Einer (100) der 6 Erwachsenen gab Juckreiz an; bei einem (32(1)) anderen waren wiederholt urtikarielle Exantheme aufgetreten, bevor sich die zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehenden Hautveränderungen entwickelten.

Bei den anderen 28 Patienten ließen sich bezüglich des Hautbildes eine makulo-papulöse - mit der Sonderform der Teleangiectasia macularis eruptiva perstans - und eine erythematöse Erscheinungsform unterscheiden.

Scharf begrenzte, rund-ovale, rot-braune, papulöse Maculae fanden sich bei 26 (Tabelle 22, Patient Nr. 12 - 37) der 43 (60%) Erwachsenen mit systemischer Mastozytose. Die disseminierten, selten konfluierten (2,135,143,183) Effloreszenzen

Tabelle 22 (1)

Fallberichte über systemische Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982 (n=43)

Nr.	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-beginn	Alter Unterssuchg.	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	J	F	D	Organbeteiligung Kn Rö	B	KnM	BB	LK	Milz	Leber	M.-Darm Rö	S	B	Zusätzl. Befunde
			(Jahre)																	
1	Clancy R.L. et al 1976 (38)	m	46	47	Diffus Erythematös	Gesamtes Integument	-	-	-	+	B	+ M	+M	OM	T M	T M	-	+	-	Mastzell-Leukämie
2	Daniel M.T. et al 1975 (47)	w	39	39	Diffus Erythematös	Gesamtes Integument	-	+	-	0		+ M	+M	TM	T M	T M	+	S	M	Mastzell-Leukämie Duodenal-ulkus
3	Camus J.P. et al 1979 (32) (4)	m	54	56	-	-	-	+	-	+	B	+ M	0	0	0	T O	-	-	-	Lungenfibrose Posthepatische Zirrhose
4	" (5)	m	33	35	-	-	-	-	-	+	B	+ M	0	0	0	0	-	-	-	
5	Scott B.B. et al 1975 (185)	w	28	47	-	-	-	+	-	0		0	+	TO	0	0	+	S	M	Histiozytose der Lunge
6	Yam L.T. et al 1980 (225) (2)	m	50	50	-	-	-	-	-	+	B	+ M	+	T	T	T M	-	-	-	
7	Eagan J.W. et al 1977 (66)	m	49	49	-	-	-	-	-	0		+ M	+	OM	T M	T M	-	+	-	Polycythämie Duodenal-ulkus

Tabelle 22 (2)

Fallberichte über systemische Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982 (n=43)

Nr.	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-beginn (Jahre)	Alter Unterbeginn suchg. (Jahre)	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	J	F	D	Organbeteiligung Kn Rö	Kn B	KnM	BB	LK	Milz	Leber	M.-Darm Rö	M.-Darm S	M.-Darm B	Zusätzl. Befunde
8	Gagnon J.H. et al 1975 (77) (1)	w	66	69	-	-	-	-	-	+	B	+ M	+	TM	T M	T M	0	+	M	Cholelithiasis
9	Dodd N.J. Bond M.G. 1979 (61)	w	38	42	Ekchymosen Purpura	-	-	+	-	+	B	+ M	+	T	T	T M	-	+	-	Duodenal-ulkus, Anaphylaktischer Schock
10	Wakem C.J. Benett J.M 1970 (217)	m	25	25	Ekchymosen Purpura	-	-	-	-	-		+ M	+M	T	T		-	-	-	Mastzell-Leukämie
11	Woessner S. et al 1977 (223)	m	42	45	Ekchymosen Purpura	-	-	+	-	-		+ M	+M		T	T	0	-	-	
12	Monheit G.D. et al 1979 (143)	m	25	45	Teleangiectasia Macularis E.P.	Gesamtes Integ.	-	+	+	+	B	+ M	+	TM	T M	T M	+	+	0	Duodenal-ulkus
13	Grundfest S. et al 1980 (90)	m	56	58	Teleangiectasia Macularis E.P.	Stamm	-	-	+	+	B	+ M	+	TM	T M	0 M	+	-	-	Oesophagus-varizen
14	Allen B.R. 1978 (2)	m	59	66	Teleangiectasia Macularis E.P.	Gesamtes Integ.	-	-	+	+		+ M	+	0	T	0	-	-	-	Anaphylakt. Reaktionen

Tabelle 22 (3)

Fallberichte über systemische Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982 (n=43)

Nr.	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-beginn (Jahre)	Alter Untersuchg. (Jahre)	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	J	F	D	Organbeteiligung Kn Rö	Kn B	KnM	BB	LK	Milz	Leber	M.-Darm Rö	M.-Darm S	M.-Darm B	Zusätzl. Befunde
15	Sostre S. Handler H.L. (193)	w	19	39	Teleangiectasia Macularis E.P.	Gesamtes Integument	-	+	+	+	B	+	M	0	-	T	0	-	-	-
16	Van Kammen E. 1974 (113) (1)	m	22	54	Teleangiectasia Macularis E.P.	Stamm	+	-	-	0		+	M	+	0	M T M	0	M	+	+ M
17	" (2)	m	17	34	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	+	+	+	+	B	+	M	+	T	M T	T	0	+	+ 0
18	" (3)	m	32	34	Makulo-Papulös	Stamm	-	-	-	+		+	M	+	0	T 0	0		0	- -
19	Turpin F. et al 1978 (207)	w	42	63	Makulo-Papulös Teleangiekt.	Gesamtes Integument Gesicht	-	+	-	+	B	+	M	+	T	M T	M	T	M	+ + M
20	Cohen A.H. Vogel J.M. et al 1972 (40)	m	27	65	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	+	-	-	+	B	+	M	+	T	0 T	0	T	0	+ - -
21	Krulik M. et al 1977 (124)	m	42	54	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	-	+	B	+	M	+	T	M T	M	T	M	0 - -

Tabelle 22 (4)

Fallberichte über systemische Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982 (n=43)

Nr.	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-beginn (Jahre)	Alter Unterssuchg. (Jahre)	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	J	F	D	Organbeteiligung Kn Rö	Kn B	KnM	BB	LK	Milz	Leber	M.-Darm Rö	M.-Darm S	M.-Darm B	Zusätzl. Befunde
22	Hancock B.W. et al 1976 (93)	w	54	62	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	-	+	B	+ M	+	T	T	T	0	-	-	Patholog. Neurolog. Befunde, Abnormes Lymphogramm
23	Debray C. et al 1973 (49)	m	41	48	Makulo-Papulös	Stamm	-	+	+	+	B	+ M	+	T M	T M	T M	+	+	M	
24	Schnoy N. et al 1977 (183)	m	74	76	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	+	-	+	0		+ M	+ M	T M	T M	T M	-	-	M	Mastzell-Leukämie
25	Bruna J.J. et al 1978 (26)	m	32	67	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	+	-	+	B	+ M	+		T	T	0	0	-	-	
26	Völkel N. Kruse H.P. 1977 (216)	w	32	45	Makulo-Papulös	Untere Extremität	-	+	-	+	B	+ M	+	0	T	T	0	+	0	
27	Conrad M.E. et al 1975 (42)	m	33	44	Makulo-Papulös Xanthelasmen	Gesamtes Integument	+	+	+	+	B	+ M	+		T	T	M	0	+	-	
28	Amann R.W. Spycher C. 1972 (3)	m	31	59	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	-	+		+ M	+	0	0	0		+	+	M	

Tabelle 22 (5)

Fallberichte über systemische Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982 (n=43)

Nr.	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-beginn	Alter Unterssuchg. (Jahre)	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	J	F	D	Organbeteiligung Kn Rö	Kn B	KnM	BB	LK	Milz	Leber	M.-Darm Rö	M.-Darm S	M.-Darm B	Zusätzl. Befunde
29	Gagnon J.H. et al 1975 (77) (2)	w	35	68	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	-	+	B	+ M	0	0	T	0	0	-	-	Nephrolithiasis Herpes zoster Landry-Guillan Barre-Syndrom
30	Prost A. et al 1974 (161)	m	30	52	Makulo-Papulös	Stamm	-	-	+	+	B	+ M	0	0	0	0	0	+	0	
31	Sy W.M. et al 1976 (199)	m	17	45	Makulos-Papulös	Gesamtes Integument	-	+	+	+	B	+ M	0	0	0	0	0	+	-	
32	Lippert H.-D. Ketels-Harken K. 1975 (135) (2)	w	27	32	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	+	-	0		+ M	0	0	0	0	0	-	0	Nephrolithiasis
33	" (1)	m	63	68	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	-	+	B	+ M	0	0	0	0	+	+	+	Antrum-Carcinom
34	Wyre H.W. Henrichs H.D. 1978 (224)	w	17	22	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	+	+	+	0		+ M	0	0	0	0	-	+	-	Eosinophile Granulome der Lunge
35	Camus J.P. et al 1979 (32) (2)	m	39	43	Makulo-Papulös	Stamm Obere Extr.	-	-	-	+	B	+ M	0	0	0	0	-	-	-	

Tabelle 22 (6)

Fallberichte über systemische Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982 (n=43)

Nr.	Autor	Geschl.	Alter Krkh.-beginn (Jahre)	Alter Untersuchg. (Jahre)	Hautbefund Effloreszenzen	Lokalisation	J	F	D	Organbeteiligung Kn Rö	B	KnM	BB	LK	Milz	Leber	M.-Darm Rö	S	B	Zusätzl. Befunde
36	Schoefinius H.-H. 1971 (184)	w	56	58	Makulo-Papulös	Gesamtes Integument	-	-	+	+	B	+ M	0	0	0	0	0	-	-	Hiatushernie
37	Dantzig P.J. 1975 (48)	w	15	44	Makulo-Papulös	Gesamtes Integum.	+	+	+	+		+ M	0			T M	+	+	M	
38	Yam L.T. et al 1980 (225) (1)	m	69	69	unbest.		-	-	-			+ M	+	0	M T	M	T M	-	-	-
39	" (3)	w	64	64	unbest.	Stamm	-	-	-	+	B	+ M	+	0	M T	M	T	-	+	M
40	Hirschowitz B.J., Groarke J.F., 1979 (100)	m	29	43	unbest. Xanthoma		+	-	-	+		+ M	+	T	M T	M	T M	+	+	0
41	Camus J.P. et al 1979 (32) (1)	m	30	36	unbest. Urticaria pig. Urtikarielle Exantheme		-	-	-	+	B	+ M	+	0	0	0	+	+	-	Duodenal-ulkus
42	" (3)	w	33	70	unbest. Urtikaria pig.		-	-	-	+	B	+ M	0	0	0	0	-	-	-	
43	Capron J.P. et al 1978 (34)	m	66	66	unbest.		-	-	-	+	B	+ M	0		T	T M	+	-	M	

Erläuterung zu Tabelle 22 (S. 71-76)

Autor ( ): Nr. im Literaturverzeichnis
m: männlich, w: weiblich
Extr: Extremität
J: Juckreiz,
F: Flush-Symptomatik
D: Urtikarieller Dermographismus
Kn: Knochen
KNM: Knochenmark
BB: Differentialblutbild
LK: Lymphknoten
M.-D: Magen-Darmtrakt

+: Pathologischer Befund
o: kein pathologischer Befund, jedoch untersucht
T: Vergrößert
M: Mastzellinfiltrat
S: Symptome
Rö: Röntgenologisch
B: Bioptisch

besaßen einen Durchmesser von 0,2 bis 0,5 cm, in 2 Fällen (143, 183) bis zu 2 cm.
Ein Anordnung der erythematösen, hyperpigmentierten Flecken parallel zu den Hautlinien fiel auf. In unterschiedlich dichter Aussaat verteilten sich die makulo-papulösen Effloreszenzen generalisiert über das gesamte Integument bei 19 der 26 Erwachsenen (Tabelle 22).

Regionär beschränkt auf den Stamm (49,90,113(1)(3),161), den Thorax und die obere Extremität (32) sowie den Oberschenkel (216) blieben sie in 7 Fällen.

Zusätzlich zu den makulo-papulösen Effloreszenzen zeigte ein Patient (42) Xanthelasmen. Bei 2 weiteren Personen (113(2), 143) setzte die Erkrankung mit intermittierenden urtikariellen Exanthemen ein, später entwickelten sich braune Makulo-Papeln. Nur bei einem (113(2)) der beiden traten auch im weiteren Krankheitsverlauf Urticariae zusammen mit Flush-Symptomen auf. Teleangiektasien bestanden zusätzlich bei 6 (Tabelle 22) der 26 Erkrankten netzförmig zwischen den makulo-papulösen Effloreszenzen (143), oberflächlich in den Maculae (90,193) oder ohne räumliche Zuordnung (2,113(1),207) zu den rot-braunen Flecken. Einige der Autoren (2,113,143) bezeichneten diese Erscheinnungsform des Hautbildes als Teleangiectasia macularis eruptiva perstans. Bei einem dieser 6 Patienten (143) fiel darüberhinaus eine Lichenifikation der Haut in den Gelenkbeugen auf. Von Juckreiz berichteten 9 der 26 Erwachsenen (35%) (Tabelle 22 und 23) mit makulo-papulösen Hautveränderungen.
Ein urtikarieller Dermographismus ließ sich in 15 (Tabelle 22 und 23) der 26 Fälle (58%) auslösen.
Flush-Symptome wiederholten sich bei 12 der 26 (46%) (Tabelle 22 und 23) Patienten mit makulo-papulösem Hautbefund.

Leicht erhabene, erythematöse Plaques entwickelten sich als einzige Hautveränderungen vorübergehend am ganzen Körper von 2 Erkrankten mit akuter Mastzell-Leukämie (38,47).

Tabelle 23

Hautbefunde bei systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter (43 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Erscheinungsformen	Fallzahl (n=43;100%)		Juckreiz n=10 23%		Urtikarieller Dermographismus n= 15 35%		Blasenbildung	Flush-Symptomatik n=17 40%	
Keine Hautveränderungen	9	21%	-	-	-	-	-	4	9%
Makulo-Papulös	26	60%	9	21%	15	35%	-	12	28%
Diffus-Kutan/ Erythematös	2	5%	-	-	-	-	-	1	2%
Nicht beschrieben	6	14%	1	2%	-	-	-	-	-

Juckreiz oder ein urtikarieller Dermographismus wurde in keinem der beiden Fälle erwähnt.
Flush-Symptome traten bei einem (47) der beiden Patienten auf.

Von einer histologischen Untersuchung der Haut wurde in 31 der 34 Fälle mit Hautveränderungen bei systemischer Mastozytose berichtet. Kein histologischer Befund lag von den beiden zuletzt besprochenen (38,47) Erwachsenen mit erythematösen Plaques bei Mastzell-Leukämie sowie von einem Patienten mit makulo-papulösen Erscheinungen vor (77).

Unter einer meist unveränderten, aber auch atrophischen (216) oder akanthotisch verdickten (135) Epidermis mit hyperpigmentierter Basalzellschicht (183) fanden sich im oberen Korium bevorzugt perivaskulär angeordnete Mastzellinfiltrate unterschiedlicher Dichte. Nach mechanischer Irritation der Efflo-reszenzen zeigte sich histologisch ein Ödem des Stratum papillare (32) und eine Degranulation der Mastzellen (32). Eine "deutlich ausgeprägte diskontinuierliche Fibrose im Bereich der Mastzellinfiltrationen" (183) sowie Mitosen und eine mäßige Kernpolymorphie der Mastzellen wurden im histologischen Präparat eines Patienten mit Mastzell-Leukämie beobachtet. Zusätzlich zu den Mastzellen ließen sich bei anderen Erkrankten in den Infiltraten Eosinophile (40,143,225) Makrophagen (143) und Lymphozyten (2) vermehrt nachweisen. Perikollagene Amyloidablagerungen beschrieb ein weiterer Autor (225).

Nur in 3 (66,185,223) der 9 Fälle ohne Hautbeteiligung wurde eine histologische Untersuchung der Haut erwähnt. Bei keinem dieser Patienten waren die Mastzellen vermehrt; einer der Erkrankten, bei dem spontan Ekchymosen auftraten, bot histologisch das Bild einer unspezifischen chronischen Vaskulitis (223).

3.2.4.2 Flush-Symptomatik

Über Flush-Symptomatik berichteten 17 der 43 Erwachsenen mit systemischer Mastozytose (40%) (Tabelle 22 und 23). Die Be-

schwerden traten spontan auf (26,32(4),42,113(2),135,185, 199,207,216) oder wurden ausgelöst durch heißes und kaltes Wasser (24,143,193, 224) würzige Speisen (47,48,143), Alkoholgenuß (48,224), Sonnenexposition (113(2)), psychischen sowie physischen Streß (49,143).

Die Angaben über die Dauer der Anfälle schwankten zwischen einigen Minuten (48,49,185) und 12 Stunden (216); keine Information lag über den zeitlichen Abstand zwischen den sich wiederholenden Anfällen vor.

Die regional auf das Gesicht beschränkte oder generalisierte, kurzfristig auftretende Rötung der Haut wurde in unterschiedlichem Ausmaß von Beschwerden des Herz-Kreislaufes, des Respirationstraktes und Gastrointestinaltraktes begleitet. Diese Symptome sind in Tabelle 24 aufgeführt.

Tabelle 24

Flush-Symptome bei 17 Patienten mit systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter (43 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Symptome	Fallzahl n=17 (40%)	Literaturangabe
Hautrötung	14	26,32(4),42,47,48,49,113(2) 143,185,193,199,207,216,
Tachykardie	2	48,216
Palpitationen	5	42,143,199,207,216
Schweißausbruch	1	48
Konjunktivale Injektion	1	216
Hypersalivation	1	113(2)
Tinnitus	1	143
Synkope	3	143,199,207
Kopfschmerzen	4	42,135(2),193,224
Tachy-,Dypspnoe	2	113,193
Übelkeit	6	42,143,199,207,216,224
Erbrechen	4	42,143,199,216
Diarrhoe	4	42,48,143,224
Tenesmen	1	143
Urtikarielle Exantheme	3	113(2),199,224

3.2.4.3 Beteiligung innerer Organe

3.2.4.3.1 Knochen

Radiologisch zeigten sich bei 33 der 43 (77%) Erwachsenen (Tabelle 22) mit systemischer Mastozytose Skelettveränderungen; Tabelle 25 gibt einen Überblick. Eine diffuse Osteoporose insbesondere der Wirbelkörper, des Beckens und der Rippen lag bei 11 der 33 Patienten (33%) (Tabelle 25) davon bei 7 (3,32(1-5),100) als einziger pathologischer Röntgenbefund vor. In 3 der letztgenannten 7 (32(1)(2)(5)) Fälle wurde die Osteoporose vor dem 35. Lebensjahr diagnostiziert.

Pathologische Frakturen - Kompressionsfrakturen der Brust- und Lendenwirbel sowie Frakturen der Humeri (32(1),161) und des Handgelenkes (32(1)) - traten bei 5 der 11 Erkrankten in den osteoporotischen Bezirken auf (32(1)(2)(3)(5),161).

Eine diffuse Osteosklerose fand sich bei 12 der 33 Untersuchten (36%) (Tabelle 25), bei 4 (61,90,93,207) von ihnen als einzige pathologische Veränderung des Knochengewebes. Bevorzugt befallen waren die Wirbelsäule und das Becken. Die Kortikalis-Markgrenze war bei einem Patienten (124) in Beckenknochen und Wirbelkörper aufgehoben. Unspezifische Knochenschmerzen gaben 3 dieser Erwachsenen (42,49,143) an.

Eine feinfleckige granuläre Zeichnung, hervorgerufen durch eine Mischung fleckiger Verdichtungszonen mit punktförmigen Aufhellungen, fiel im Röntgenbild von 13 der 33 (39%) Untersuchten (Tabelle 25) auf. Sie war am häufigsten in den langen Röhrenknochen - hier insbesondere in den Humerus- und Femurköpfen - sowie im Becken und den Rippen lokalisiert. In Verbindung mit diesem Befund wurde von einer verdünnten Kompakta (161), einer Erweiterung der Markräume (40,77(2),193), einer verwaschenen Kortikalis-Mark Übergangszone (216) und einer endostalen Verdickung der Kompakta (49,199) berichtet.

Tabelle 25

Röntgenologisch auffällige Skelettveränderungen bei 33 Patienten mit systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter(43 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Befund	Fallzahl n=43	100%	Lokalisation/Fallzahl		Literaturangabe
Pathologischer Befund	33	77%			3,26,32(1-5),34,38,40,42,48 49,61,77(2),90,93,100,113(1) (3),124,135(1),143,161,184, 193,199,207,216,225(2)(3)
Diffuse Osteoporose	11	26%	Vertebrae	9	3,32(1-5),77(2),161,184
			Becken	3	3,77(2),161
			Rippen	2	77(2),161
			nicht lokalisiert	2	38,100
Diffuse Osteosklerose	12	28%	Vertebrae	6	61,90,113(1),135(1),143,225(3)
			Becken	3	61,113(1),143,
			Rippen	1	143
			Extremität	2	61,143
			Kalotte	1	143
			nicht lokalisiert	6	34,42,49,93,124,207
Feinfleckig granuläre Zeichnung	13	30%	Vertebrae	3	216,225(2)(3)
			Becken	5	77(2),135(1),193,216,225(2)
			Rippen	5	40,77(2),135(1),199,225(2)
			Extremität	8	26,48,49,135(1),161,193,199, 225(2)
			Kalotte	1	184
			nicht lokalisiert	2	40,77(2)
Pathologische Frakturen	5	12%	Vertebrae	5	32(1)(2)(3)(5),161
			Humerus	2	32(1),161
			Handskelett	1	32(1)

Tabelle 25 (Fortsetzung)

Befund	Fallzahl n=43	100%	Lokalisation/Fallzahl		Literaturangabe
Solitärer Herd	2	5%	Humerus	1	49
			Femur	1	113(1)
			Kalotte	1	113(1)
Vergröberung der Trabekel	6	18%	Vertebrae	1	77(2)
			Becken	2	77(2),161
			Rippen	1	77(2)
			Extremität	3	113(1),135(1),216
			nicht lokalisiert	1	49

Eine Verdickung der Trabekel, das heißt eine vergröberte Knochenstruktur, wiesen 6 der 33 (18%) Erwachsenen mit Knochenveränderungen bei systemischer Mastozytose auf (49, 77(2),113(1),135(1),161,216). 5 (49,77(2),135(1),161,216) zeigten zusätzlich eine feinfleckig granuläre Zeichnung, 2 (77(1),161) eine diffuse Osteoporose.

Abzugrenzen von den genannten Formen der generalisierten diffusen Skelettbeteiligung mit symmetrischem Befall der Knochen sind scharf begrenzte, eng umschriebene osteolytische Herde. Sie wurden zusätzlich bei einem Patienten (49) im linken Humerus, bei einem weiteren (113(1)) in der Schädelkalotte und einseitig in der Diaphyse des rechten Femur beobachtet. Letztgenannter sowie ein anderer (113(3)) Erkrankter besaßen periostale Anlagerungen an Femur und Tibia.

Die radiologischen Befunde der 33 Patienten wurden bei 28 von ihnen (26,32(1-5),34,38,42,49,61,77(2),90,93,113(1),124, 135(1),143,161,184,193,199,207,216,225(2)(3)) durch eine Knochen- beziehungsweise Knochenmarkbiopsie des Beckenkammes, der Rippen (77) oder der Wirbelkörper (40,207) ergänzt.

Eine medulläre Mastzellinfiltration stellte man bei allen 28 Untersuchten fest; von einer Anlagerung der Mastzellen an die Knochentrabekel wurde in 6 Fällen berichtet (32(1-4), 161,199).

Diffus vermindert war das normal strukturierte Knochengewebe bei 6 Patienten (32(1-5),161).

Ein gesteigerter Knochenumbau mit erhöhter Osteoblasten- und Osteoklastentätigkeit wies man bei 3 Erwachsenen nach (113(1),135(1),184).

Von einer fokalen (40,77,135,184,225) - insbesondere in der Umgebung von Mastzellen gelegenen - sowie von einer diffusen (61,90,113,124,143) Myelofibrose wurde berichtet. Weiterhin fanden sich eine Osteo-und Myelosklerose (40,49,77, 13,124), Osteoidablagerungen und eine Neubildung von Knochen

(216) mit zum Teil irregulär strukturierten Trabekeln (40, 113) und von Geflechtknochen (113).

Bezüglich der klinisch-chemischen Parameter des Knochenstoffwechsels lagen von den 33 Patienten mit pathologischem Röntgenbefund folgende Angaben vor: Die Serum Kalzium-Konzentration war bei allen 13 (3,32(1-5),42,49,61,113(1),135(1),161, 207) und die Serum Phosphat-Konzentration bei allen 12 (32 (1-5),42,49,61,113(1),135(1),161,207) daraufhin Untersuchten normal. Die Kalzium-Ausscheidung im Urin - in 11 Fällen erwähnt (32(2)(3),42,49,161,207) - lag bei 2 Erwachsenen (32 (1)(4)) über dem, bei 3 anderen (32(5),113(1)(3)) unter dem Normbereich. Im Normbereich bewegte sich die Phosphat-Ausscheidung im Urin von 9 Patienten (32(1-5),42,49,135(1),161). Die Alkalische Phosphatase, in 16 Fällen (3,34,42,49,61,77(1),93, 100,113(1)(2),135(1),161,193,199,216,225(3)) untersucht war bei 8 (42,93,100,113(1)(2),199,216,225(3)) erhöht; die Autoren unterschieden nicht die einzelnen Fraktionen des Enzyms.

3.2.4.3.2 Knochenmark

Das Knochenmark war nur bei einem der 43 Erwachsenen (185) mit systemischer Mastozytose unauffällig, bei allen anderen zeigte sich wenigstens eine Mastzellvermehrung von 2% (113) bis 60% (47) der kernhaltigen Zellen. In diesem Zusammenhang sei bemerkt, daß bei 5 (32(1),61,135(1),161,184) der Untersuchten sich im Sternalpunktat keine, aber im Präparat der Beckenkammbiopsie eine medulläre Mastzellinfiltration nachweisen ließ.

Die Mastzellen lagen einzeln verstreut (143) oder granulomatös in Gruppen gehäuft (3,77,143,193,224,225) zwischen den blutbildenden Zellen, perikapillär oder entlang der Knochentrabekel.

Als atypisch und als unreif bezeichnete man die Mastzellen im Knochenmark von 13 Patienten (38,47,49,61,66,77(1),124, 183,184,207,217,223,225(1)) mit ausgedehnter Mastzell-proliferation in mehreren Organen und mit zum Teil Mastzell-Leukämie (38,47, 217,223).

Folgende morphologischen Merkmale wurden in diesem Zusammenhang genannt (47,66,77,223,225): Die runden, ovalen "comet-shaped" (223), im Druchmesser 15 - 25 Mikrometer großen (223) Zellen besaßen einen - oder mehrere - polymorph gestalteten, meist exzentrisch gelegenen Kern mit lockerem randständigen Heterochromatin. Es fielen runde (223), nierenförmige (47,61, 66,77,223) sowie gelappte Kernformen auf. Die zahlenmäßig verminderten Granula (223) gruppierten sich häufig an einem Zellpol, bedeckten den Kern kaum, und zeigten ultrastrukturell einen homogen-amorphen (47,66,77,207,223), feingranulären (47,77) oder seltener einen lamellär (66,223) organisierten Inhalt. Sie färbten sich unter Toluidinblau metachromatisch und in der Naphthol-As-D-Chloracetatesterase-Reaktion positiv rot.

19 der 43 Erwachsenen (44%) wiesen zusätzlich zu der beschriebenen Mastzellinfiltration weitere pathologische Knochenmarksveränderungen auf: Pathologische Proliferationen und Zelldifferenzierungsstörungen im Bereich der verschiedenen Hämatopoetischen Zellsysteme sowie eine diffuse und fokale Myelofibrose - und Osteomyelosklerosebildung wurden beobachtet.

Eine Proliferation von "großen Retikulumzellen, atypischen Lymphozyten mit verplumpten Kernchromatin sowie lymphoide Retikulumzellen" (184) wurde in einem Fall befundet. Große den Mastzellen morphologisch ähnliche Zellen (124), deren Granula sich nicht mit Toluidinblau metachromatisch färbten, aber PAS (periodic acid Schiff) positive Einschlüsse besaßen, beschrieben zwei weitere Autoren (47,124). Einer dieser Patienten (124) starb an einer Akuten Lymphoblastischen, der andere (47) an einer akuten Mastzell-Leukämie.
Pathologische Proliferationen der myelo-monozytären, erythropoetischen und megakaryopoetischen Zellreihe bei 13 Patienten (3,32(3),40,66,77(1),143,183,184,207,217,223,225(1)(2)) wurden im Einzelnen wie folgt beschrieben:

Von 90 % undifferenzierten PAS und Peroxydase negativen Blasten im Knochenmark und Blutbild eines Erkrankten mit akuter Mastzell-Leukämie (217) färbten sich nur 25 % unter Toluidin-Blau metachromatisch; die Monozytenesterase-Reaktion fiel positiv aus.
Ein "dichtes pleomorphes leukoseartiges Infiltrat mit unreifen myeloischen, zum Teil Chlorazetatesterase positiven Zellen, Nestern erythropoetischer Zellen, metachromatischer Mastzellen und Megarkaryozyten", sowie "ein offenbar neu gebildetes engmaschiges Gitterfasernetz" (183) fand sich bei einem anderen Untersuchten mit 45 % monozytär-retikulären Zellen im peripheren Blutbild bei generalisierter Mastzellinfiltration mit letalem Ausgang.
30 - 40 % Mastzellen, eine Linksverschiebung, vermehrt Megakaryozyten und eine verminderte Erythropoese wies ein weiterer Patient (66) mit systemischer Mastozytose nach einer Bestrahlung mit radioaktivem Phosphor bei Polycythämia vera auf.
Von einem "polymorphen Zellbild" und einem heterogenen Myeloperoxydase-Mangel in der Reihe der neutrophilen Granulozyten wurde in einem anderen Fall berichtet (207).
Eine myeloische Hyperplasie (77(1),225(1)(2)) mit einem Granulozyten/Erythrozyten Index von 6 (77) und eine fokale Myelofibrose (77(1),225(1)(2)) sowie Osteosklerose (77) traten bei weiteren 3 Erwachsenen auf; bei einem von ihnen (77) waren zusätzlich Histiozyten und Plasmazellen im Knochenmark vermehrt.
Eine megaloblastäre Erythropoese, Riesenmetamyelozyten und geringgradige Atypien der Megakaryopoese fanden sich bei einem anderen Erkrankten mit Malabsorptionssyndrom bei systemischer Mastozytose (3).
Weiterhin sind in diesem Zusammenhang zu nennen: das Auftreten einer Pelger-Huet-Anomalie (223), eine Linksverschiebung bei normaler Granulo- und Erythropoese (143), und eine ausgeprägte Eosinophilie (3,32,40,184,225). Erwähnt wurde bereits die fokale sowie diffuse Myelofibrose (40,61,77,90,113,124,135,143, 183,184,225) und Osteomyelosklerose (40,44,77,113,124) im Knochenmark von 12 der 19 Patienten, die neben einer Mastzellinfiltration weitere pathologische Veränderungen im Mark zeigten.

3.2.4.3.3. Blutbild

Pathologisch verändert war das Blutbild bei 29 der 43 Erwachsenen (67%) mit systemischer Mastozytose. Eine Übersicht über die Konstellation der einzelnen hämatologischen Daten der Patienten, soweit verfügbar, gibt Tabelle 26.

Die Störungen beschränkten sich nur bei 6 (2,26,32,113(3),185, 225(3)) der 29 Erkrankten auf eine Zellreihe der Hämatopoese, bei den übrigen 23 waren mehrere, bei 15 (38,40,47,49,61,66,90, 93,113(1),124,183,217,223,225(1)(2)) alle Zellsysteme betroffen: das Erythrozytäre, das Leukozytäre und das Megakariozytäre. Von 2 Patienten (38,183) mit einer Mastzell-Leukämie mit letalem Ausgang innerhalb von einem Jahr nach Diagnosestellung, liegen keine weiteren Angaben bezüglich der Erythropoese und Thrombopoese vor; auf Grund des Gesamtbefundes wird bei diesen Patienten eine Anämie und Thrombozytopenie angenommen und in entsprechenden Kapiteln erfaßt.

Eine Anämie lag bei 25 (Tabelle 27) der 29 Patienten (86%), bei 2 von ihnen (2,185) als einziger pathologischer Befund des peripheren Blutbildes vor. Normochrome (113(1)(2),216,223) normo- (42,47,113(1)) makro- (124) und mikrozytäre (93,207) sowie hypochrome makrozytäre (185) und hyperchrome makrozytäre (3,49) Anämien wurden beobachtet.

Letztgenannte 3 (3,49,185) Erwachsene - auf die megaloblastäre Zellreifungsstörung von einem der Erkrankten wurde bereits bei der Besprechung der Knochenmarksbefunde eingegangen - wiesen bei Malabsorptionssyndrom einen erniedrigten Vitamin B_{12} - und Folsäure-Serumspiegel auf. Bei weiteren 10 (38,40,42,47,49, 77,100,143,207,216) der 25 anämischen Personen wurde von wiederholten Diarrhoen und Magen-Darm-Beschwerden im Rahmen der systemischen Mastozytose berichtet.
Folsäurerefraktäre Anämien beschrieben 2 Autoren (42,124). Gastrointestinale Blutungen aus Ösophagusvarizen (90) und Duodenalulzera traten bei 3 Erwachsenen mit ausgeprägter Anämie auf.

Tabelle 26

Hämatogramme von 29 der 43 Fälle mit systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter aus Literatur 1970-1982

Autor	HB g/100 ml	Erythrozyten Mill/mm³	HK %	Retikulozyten %	Thrombozyten /mm³	Leukozyten mm³	Lymphozyten %	Neutrophile %	Eosinophile %	Basophile %	Monozyten %	Mastzellen %	Sonstiges
77(1)	9	-	-	-	-	3700 6600	24	27	39	-	9	-	-
143	V	V	-	E	90 000	n	n	n	n	n	n		Unreife Vorstufen
40	9,5	-	29	1,5	94 000	29000	15	29	51	1	4	-	-
113(1)	15,6 12,2	5,1	44	0,8	32 000 48 000	7500	18	70	3	5	4	-	Unreife Vorstufen
" (2)	13,6	4,6	38	1,4	50 000	4500	n	n	n	n	n	-	-
" (3)	15,6	4,3	47	0,9	(0-9000) 546 000	7000	n	n	n	n	n	-	ITHP
124	10,7 4,6	3,2 1,3	-	6,6 6,6	130 000 30 000	4000 6600	59 74	40 15	1 8	0 2	- 1	-	ALL, Unreife Vorstufen
93	9,5	-	-	-	60 000	8000	n	n	n	n	10	-	Pathologisches Lymphogramm
49	8,7	2,5	-	3,6	80 000 69 000	4300 9000	n	41	n	n	n		Unreife Vorstufen
207	10	-	-	-	n	4000 7500	-	75 90	-	-	-	(+)	
38	-	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	Mastzell-leukämie
47	9,0 5,0	3,1	26	1,0	165 000 60 000	14000 46400	20	46	2		2	32 66	Mastzell-leukämie

Tabelle 26 (Fortsetzung)

Hämatogramme von 29 der 43 Fälle mit systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter aus Literatur 1970-1982

Autor	HB g/100 ml	Erythrozyten Mill/mm³	HK %	Retikulozyten %	Thrombozyten /mm³	Leukozyten mm³	Lymphozyten %	Neutrophile %	Eosinophile %	Basophile %	Monozyten %	Mastzellen %	Sonstiges
183	-	V	-	-	-	20000	-	-	-	-	45	-	Mastzell-leukämie
217	-	V	-	-	V	22800	-	-	-	-	-	25	Mastzell-leukämie
223	12,3 9,3	3,8 3,3	-	-	40000 20000	3400 12200	34 35	52 44	0 0	0 0	14 16	0 5%	Mastzell-leukämie
66	-	-	18	-	57000 20000	1100	-	-	-	-	-	-	Unreife Vorstufen
90	13,8	-	42	3,3	150000	2900	30	64	-	0	4	-	Anisozytose, Poikilozytose
225(1)	13,9 10,2	-	-	-	80500 n	5900 16800	30 17	34 12	17 35	5	14 36	-	Unreife Vorstufen
" (2)	10,2	-	-	-	53000 88000	34000 12500	-	-	12 35	-	-	-	-
" (3)	n	n	n	n	n	2100	65	n	n	n	n		
100	-	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Unreife Vorstufen
216	10,3	3,4	-	-	-	-	-	-	9	-	-	-	-
42	-	3,9	-	6%	125000	7700	-	-	-	-	-	-	Unreife Vorstufen
2	13,3	-	-	-	-	6000	-	-	-	-	-	-	-
3	12,7	3,4	35	6%	192000	5400	26	41	31	-	2	-	-

Tabelle 26 (Fortsetzung)

Hämatogramme von 29 der 43 Fälle mit systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter aus Literatur 1970-1982

Autor	HB g/100 ml	Erythrozyten Mill/mm³	HK %	Retikulozyten %	Thrombozyten /mm³	Leukozyten /mm³	Lymphozyten %	Neutrophile %	Eosinophile %	Basophile %	Monozyten %	Mastzellen %	Sonstiges
32	n	n	n	n	n	n	n	n	8	n	n	-	-
185	11,5	-	-	-	-	8100	n	n	n	n	n	-	-
26	-	-	-	-	E	-	-	-	-	-	-	-	-
61	11,5	V	-	-	37500	6500	26%	66%	-	-	2%	-	unreife Vorstufen

Erläuterung: Hb: Hämoglobin, HK: Hämatokrit
n: Normalbefund V: vermindert bei unbekannter Zahlenangabe; E: erhöht bei unbekannter Zahlenangabe
ALL: Akute Lymphoblastische Leukämie
ITHP: Idiopathische Thrombozytopenische Purpura

Eine verkürzte Erythrozytenlebensdauer wurde radioisotopisch in zwei Fällen (40,66) festgestellt. Nach einer Splenektomie wegen ausgeprägter Hämolyse lagen bei einem (113) von 2 Erkrankten (93,113) die Erythrozytenzahlen wieder im Normbereich. Eine Retikulozytose zwischen 3% (90) und 6,6% (124) fand sich bei 5 (3,42,49,90,124) der Untersuchten, bei denen zusätzlich Jolly-Körperchen (124), Anisozytose, Poikilozytose (49,90,124) und Target-Zellen (42,90) beobachtet wurden. Sideroachrestische Anzeichen - 8% Ringsideroblasten - zusammen mit einer Pelger-Huet-Anomalie der neutrophilen Granulozyten waren bei einer Panzytopenie und 5% Mastzellen im peripheren Blutbild eines Erwachsenen (223) Ausdruck einer generalisierten Zellbildungsstörung.

Von den 25 anämischen Patienten zeigten 24 (96%) (2,3,38,40, 42,47,49,61,66,77,90,93,100,113(1)(2),124,143,183,207,216,217, 223,225(1)(2)) pathologische Befunde des Knochenmarkes, 23 (92%) (2,38,40,42,47,49,61,66,77,90,93,100,113(1)(2),124,143,183,207, 216,217,223,225(1)(2) eine Splenomegalie, 21 (84%) (38,40,42,47, 49,61,66,77,90,93,100,113(1)(2),124,143,183,207,216,223,225(1) (2)) eine Leber- und 20 (80%) (38,40,47,49,61,66,77,90,93,100, 113(1)(2),124,143,183,207,217,225(1)(2)) eine Lymphknotenbeteiligung. Eine extramedulläre Blutbildung in Leber, Milz oder Lymphknoten beobachtete man bei 7 (42,66,100,124,143,183,225 (1)), unreife Vorstufen der Granulo- und Erythropoese im peripheren Blutbild bei 10 (42,49,61,66,100,113(1),124,143,183,225 (1)) dieser Erkrankten.

10 der anämischen Erwachsenen starben (38,40,47,49,61,66,124, 183,207,217) darunter 4 (38,47,183,217) an einer Mastzell-Leukämie innerhalb der ersten 2 Jahre, 2 (49,207) infolge einer generalisierten Mastzellproliferation mit aleukämischer Verlaufsform im 7. beziehungsweise 10. Jahr nach Diagnosestellung. Ein anaphylaktischer Schock ohne ergründbaren auslösenden Faktor führte 4 Jahre nach Auftreten der Mastozytose zum Tode einer anderen Patienten (61). Bei den 3 weiteren Verstorbenen wurden neben der systemischen Mastozytose folgende Grundkrankheiten beobachtet: eine Panzytopenie nach

einer Bestrahlung mit radioaktivem Phosphor bei Polycythämia vera (66) - letztgenannte trat 22 Jahre nach der Mastozytose auf - eine Akute Lymphatische Leukämie (124) 13 Jahre nach Beginn der systemischen Mastozytose sowie multiple Karzinome 35 Jahre nach Krankheitsbeginn (38).

Eine Thrombozytopenie mit Werten unter 200 000/mm^3 wurde bei 19 (Tabelle 27) der 29 (66%) Erwachsenen mit pathologischem Blutbild beobachtet. Zusätzlich bestand bei 18 dieser Patienten eine Anämie.

Der 19. Patient (124) wurde 7 Jahre vor Beginn der Mastozytose wegen einer Idiopathischen Thrombozytopenischen Purpura splenektomiert, woraufhin die Thrombozytenzahl auf 580 000/mm^3 stieg. Weitere pathologische Befunde des Blutbildes lagen nicht vor.

Eine Thrombozythämie von 1 000 000/mm^3 fiel bei einem anderen Erkrankten (26) mit Hepatosplenomegalie und Knochenmarkbeteiligung als einzige Blutbildveränderung auf. Unter den Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz und einer Sepsis starb dieser Patient im Alter von 66 Jahren, 36 Jahre nach Beginn der Mastozytose.

Störungen der Blutgerinnung ließen sich nur bei 8 (26,40, 49,61,77(1),113(1)(2)) der 43 Erwachsenen feststellen, davon hatten 6 eine Thrombozytopenie. In 7 Fällen (26,49,61,77(1)(2), 113(1)(2)) war der Quickwert, in einem die Blutungszeit (40) erniedrigt.

Außerhalb des Normbereiches lag die Leukozytenzahl oder die relative Verteilung der leukozytären Zellreihen bei 21 (3, 32,38,40,47,61,66,77(1),90,93,100,113(1),124,183,207,216,217,223, 225(1)(2)(3)) der 29 (75%) Erwachsenen mit Blutbildveränderungen bei systemischer Mastozytose - 19 (90%) darunter hatten eine Anämie.

Eine Leukozytopenie mit einer Leukozytenzahl unter 4000/mm^3 fand sich bei 3, eine Leukozytose von über 10 000/mm^3 in 8 der genannten 21 Fälle (Tabelle 27). Innerhalb des Normbereiches stiegen die Leukozytenzahlen bei 4 Patienten (49,77(1) 124,207) in einem Zeitraum von 2 Jahren kontinuierlich an. Bezüglich der relativen Verteilung ist eine Lymphopenie von 5 Patienten und eine Lymphozytose von 2 Fällen zu nennen. (Tabelle 27)

Die neutrophilen Granulozyten waren bei 7 Untersuchten erniedrigt, bei einem weiteren Erkrankten relativ erhöht (Tabelle 27). Der heterogene Myeloperoxydase-Mangel in den Zellen der neutrophilen Granulopoese des letztgenannten Patienten (207) wurde bereits erwähnt (siehe S.89).

Eine Vermehrung der Monozyten bis zu 36% der leukozytären Zellen (225) wurde in 5 (Tabelle 27) Fällen beobachtet.

Mastzellen fanden sich im peripheren Blut von 5 Erkrankten bei generalisierter Mastzellinfiltration, insbesondere des Knochenmarks, der Milz, Leber und der Lymphknoten. Außer einer Anämie und einer Thrombozytopenie wiesen diese 5 Erkrankten eine Leukozytose von 20 000 - 40 000/mm^3 mit 40% (223), 45% (183), 66% (47) und 90% (217) unreifen Zellen auf, die als undifferenzierte Blasten (217), Mastzellen (38,47,183,217) und monozytär-retikuläre Zellen (183,217) charakterisiert wurden.

In Tabelle 27 sind die Veränderungen der Blutbilder der 29 Patienten noch einmal zusammengefaßt.

3.2.4.3.4 Lymphknoten

Eine Lymphknotenbeteiligung wurde bei 21 (49%) (Tabelle 28) der 43 Erwachsenen mit systemischer Mastozytose festgestellt.

Tabelle 27

Pathologische Blutbildbefunde bei 29 Patienten mit systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter (43 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

Befund	Fallzahl (n=43:100%)		Literaturangabe
Pathologischer Befund	29	67%	2,3,26,32(1),38,40,42,47,49,61, 66,77(1),90,93,100,113(1)(2)(3) 124,143,183,185,207,216,217,223 225(1)(2)(3)
Anämie	25	58%	2,3,38,40,42,47,49,61,66,77,90,93, 100,113(1)(2),124,143,183,185,207, 216,217,223,225(1)(2).
Polycythämia vera	1	2%	66
Thrombozyto-penie	19	44%	38,40,42,47,49,61,66,90,93,113 (1)(2)(3),124,143,183,217,223,225(1)(2)
Thrombozythämie	1	2%	26
Idiopathische Thrombozytopenische Purpura	1	2%	113
Leukopenie	3	7%	66,90,225(3),
Leukozytose	8	19%	38,40,47,183,217,223,225(1)(2)
Lymphopenie	5	12%	40,47,77(1),113(1),225(1)
Lymphozytose	2	5%	124,225(3)
ALL	1	2%	124
Neutropenie	7	16%	3,40,47,77(1),124,223,225(1)
Neutrophilie	1	2%	207
Eosinophilie	8	19%	3,32,40,77(1),124,216,225(1)(2)
Mastzell-leukämie	5	12%	38,47,183,217,223
Monozytose	5	12%	77(1),93,183,223,225(1)

Indolente, harte, verschiebliche (124,143), im Durchmesser bis zu 1,5 bis 3 cm (77,124,183) große Lymphknoten konnten peripher insbesondere zervikal, axillär (47,49,61,77,113,124, 143,183,225), aber auch inguinal (47,49,113,143,183) getastet werden. Von einer Beteiligung der Lymphknoten des Bauch - und Beckenraumes wurde in 10 Fällen berichtet: zu nennen sind die Nodi lymphatici lumbales (93,113,183,207,225), - iliaci interni (93,124,183) - pancreatico-lienales (100,143,207,225) - hepatici 90) sowie - mesenterici (185).

Eine Lymphangiographie, bei 4 Patienten (49,93,124,183) durchgeführt, erbrachte folgende Befunde: Eine heterogene Struktur besaßen die gering vergrößerten Nodi lymphatici lumbales eines Untersuchten (49). In den nicht vergrößerten Nodi lymphatici iliaci und lumbales eines weiteren Patienten (93) fanden sich zahlreiche marginale Füllungsdefekte, die das Bild einer irregulären Randkontur erzeugten. Die zuführenden Lymphgefäße waren gestaut und erweitert. Nach Meinung des Autors entsprachen diese Veränderungen denen einer kollagen-vaskulären Erkrankung. Im Gegensatz dazu wurden die lymphographischen Befunde von 2 weiteren Erkrankten (124,183) als für ein malignes Lymphom charakteristisch bezeichnet. Einer dieser 2 Patienten (183) starb an einer akuten Mastzell-Leukämie, der andere (124) an einer Akuten Lymphatischen Leukämie. Im Lymphangiogramm des letztgenannten Patienten (124) zeigten die im Durchmesser bis zu 3 cm großen iliacalen und paraaortalen Lymphknoten eine runde, scharfe Begrenzung und eine granuläre heterogene Struktur. Die Lymphgefäße waren gestaut und gering erweitert. Es bestand eine diffuse Beteiligung aller retroperitonaler sowie ein Befall der subdiaphragmalen, mediastinalen und zervikalen Lymphknoten. Symptomatisch fiel eine Elephantiasis der linken unteren Extremität auf.

Histologisch untersucht wurden Lymphknoten bei 18 (86%) der 21 Erwachsenen mit Lymphknotenbeteiligung bei systemischer Mastozytose. Bei normaler Struktur fanden sich Mastzellinfiltrate bei 17 Patienten (Tabelle 28), eosinophile Granulo-

Tabelle 28

Wesentliche pathologische Befunde von Leber, Milz und Lymphknoten der 43 Fälle mit systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982

Organ	Organbefund	Fallzahl		Literaturangabe
Leber	Vergrößerung	24	56%	26,32(4),34,38,40,42,47,48,49,61,66,77(1),93,100 113(2),124,143,183,207,216,217,225(1)(2)(3)
	Mastzellinfiltrat	18	42%	34,38,42,47,48,49,61,66,77(1),90,100,113(1),124, 143,183,207,225(1)(2)
	Fibrose	5	12%	34,49,61,90,225(1)
	Biopsie	22	51%	26,32,34,38,40,42,47,48,49,61,66,77(1),90, 100,113(1),124,143,183,207,225(1)(2)
	Vergrößerung	29	67%	2,26,34,38,40,42,47,49,61,66,77(1),90,93,100, 113(1)(2)(3),124,143,183,193,207,216,217,223,225(1)(2)(3)
Milz	Mastzellinfiltrat	13	30%	38,47,49,66,90,100,113(2),124,143,183,207,225(1)(2)
	Fibrose	2	5%	66,143
	Biopsie	15	35%	38,40,47,49,66,90,100,113(2),124,143,183,207,225(1)(2)
	Vergrößerung	21	49%	38,40,47,49,61,66,77(1),90,93,100,113(1)(2),124, 143,183,185,207,217,225(1)(2)(3)
Lymphknoten	Mastzellinfiltrat	17	40%	38,40,47,49,66,77(1),90,100,113(1)(2),124,143,183 207,217,225(1)(3)
	Fibrose	-	-	
	Biopsie	18	42%	38,40,47,49,66,77(1),90,100,113(1)(2),124,143,183, 185,207,217,225(1)(3)

zyten bei 2 (77,225(3)) sowie Histiozyten und eine myeloische Metaplasie (225(1)) bei 2 weiteren Erkrankten. Bei einem anderen Patienten (185) traten nekrotische Areale umgeben von Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen auf; eine Tuberkulose wurde hier ausgeschlossen.

Tabelle 28 gibt einen Überblick über die wesentlichen organpathologischen Befunde von Leber, Milz und Lymphknoten der 43 Erwachsenen mit systemischer Mastozytose.

3.2.4.3.5. Milz

Eine Splenomegalie wiesen 29 der 43 Erwachsenen (Tabelle 28) (67%) mit systemischer Mastozytose auf; die Milz war zwischen 1 cm und 15 cm unterhalb des linken Rippenbogens zu tasten.

Einen Milzinfarkt diagnostizierte man bei 3 (38,66,113(3)) Patienten.

Histologische Untersuchungsbefunde, die postmortal (38,40,47, 49,183,207) oder nach Splenektomie (66,90,100,113(2)(3),124,143, 225) bei 15 (35%) Patienten erstellt wurden, ergaben in 13 (30%) Fällen eine zum Teil granulomatöse (66,143) Mastzellinfiltration, insbesondere der roten Pulpa (90,113,124,207)(Tabelle 28).

Zusätzlich zu der Mastzellproliferation wurde von einem Rundzellinfiltrat (143), einem leukoseartigen bunten Infiltrat mit unreifen myelo-monozytären Zellen, Erythroblastennestern und Megakaryozyten (183), einer myeloischen Metaplasie (124, 225) mit megakaryozytärer Blutbildung (124) und einer Eosinophilie (225) berichtet. Weiterhin fand sich eine Fibrose, insbesondere um die Mastzellinfiltrate (66,143) sowie eine kapsuläre und arterioläre kollagene Sklerose (143).

Bei einem (113(2)) der 2 Patienten ohne Mastzellinfiltration war der histologische Befund unauffällig, bei dem anderen (40) zeigte sich eine Infiltration von Eosinophilen, Makrophagen mit Zytomegalieeinschlüssen, erschöpfte Lymphfollikel, eine retikuloendotheliale Hyperplasie und eine Fibrose.

3.2.4.3.6 Leber

Von einer Hepatomegalie wurde in 24 (56%) (Tabelle 28) der 43 Fälle mit systemischer Mastozytose, einer nicht vergrösserten Leber mit Mastzellinfiltration in 2 (90,13) weiteren Fällen berichtet. Die in ihrer Konsistenz feste, (26,34, 49,113,223) indolente (49,124) oder dolente (47) Leber war bis zu 12 cm unterhalb des rechten Rippenbogens zu tasten, oder maß nach den Angaben anderer Autoren bis zu 18 cm (124) in der Medioclavicularlinie (124).

Eine portale Hypertension wurde bei 2 Patienten (34,90) gemessen, ein Aszites bei 3 weiteren Untersuchten (77(1),93,207) festgestellt.

Eine histologische Untersuchung - bei 22 der 26 (85%) Erwachsenen mit pathologischem Leberbefund durchgeführt (Tabelle 29) - erbrachte bei 18 Patienten eine Mastzellinfiltration, insbesondere der Portalfelder (34,49,77(1),113(1),124, 143,183,225(1)(2)) sowie der Sinus (34,77(1),90,124,143,183,207).

Zusätzlich zu der Mastzellinfiltration fand sich eine extramedulläre Blutbildung bei 7 (42,66,100,124,143,183,225(1)), eine Eosinophilie bei 2 (183,225(2)) und ein unspezifisches entzündliches Infiltrat vorwiegend der Portalfelder bei 4 (34,49,124, 183) der 18 Erwachsenen. Von einer auf die Portalfelder beschränkten Fibrose (34) wurde darüber hinaus in 5 (34,49,61, 90,225(2)) Fällen berichtet. Eine leichte Zellsiderose und Zellverfettung lagen bei einem Erkrankten (124), zentrilobuläre Nekrosen bei einem weiteren Patienten (66) vor.

Bei den 4 Patienten mit einer Hepatomegalie, die im histologischen Befund keine Mastzellinfiltration aufwiesen, zeigten sich eine "Cirrhose cardiaque" (26) eine Zirrhose nach Hepatitis (32) und mehrere Karzinome des Gallengangepithels verbunden mit einer Fibrose und unspezifischen Entzündung der Portalfelder (40). Keine weitere Beschreibung der Gewebsuntersuchung lag in dem vierten Fall (113(1)) vor.

Bezüglich der klinisch-chemischen Parameter der Leberfunktion wurden folgende pathologische Werte angegeben: Eine verlängerte Bromsulphthaleinausscheidung stellte man bei einem Patienten (32(4)) fest. Die Alkalische Phosphatase war bei 8 (42, 66,93,100,113(1)(2),216,225), das Gesamtbilirubin bei 3 (47,61,66), die Laktatdehydrogenase (LDH) bei 3 (66,77,93), die Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase (SGOT) bei 5 (32,42,66,93,100) und die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) bei 4 (32(4),42,66, 93) Erwachsenen erhöht.

3.2.4.3.7 Magen-Darm-Trakt

26 der 43 Erwachsenen mit systemischer Mastozytose (61%) boten einen pathologischen Befund im Bereich des Verdauungstraktes (3,32(1),38,40,42,47,48,49,61,66,77(1),90,100,113(1)(2), 135(1),143,161,183,185,199,207,216,224,225(3)). Gastrointestinale Symptome wie Inappetenz (135), Übelkeit (42,47,100,143,199,216), epigastrische (47,61,100,143), zum Teil kolikartige (185) Abdominalschmerzen (42,49,77(1),113(1)(2) und Abdominalkrämpfe (3,48) sowie Erbrechen (3,42,61,143,199,216) oder zum Teil wäßrige (3,38, 42,77(1),143) Diarrhoen (32,49,61,100,113(1),161,224,225(1)) gaben 21 der Erkrankten an; bei 11 Patienten davon (42,47,49,61,113 (1),143,185,199,207,216,224) traten anfallsweise Flush-Krisen auf (siehe hierzu auch Kapitel 3.2.4.2). Ein erhöhter Histaminserumspiegel oder eine erhöhte Histaminausscheidung im Urin wurde bei 10 der 21 Erwachsenen gemessen (32,38,42,47,49,100,113(1),143, 185,216).

Eine fraktionierte Magensaftuntersuchung bei einem (100) dieser Patienten ergab eine erhöhte Salzsäuresekretion im Basalsekret und nach Stimulation. Eine histaminrefraktäre Achlorhydrie zeigte ein anderer Untersuchter (3).

Ein Malabsorptionssyndrom, nachgewiesen durch den D-Xylose Test (3,40,48,185), den Schilling Test (3,49,185) sowie einer Steatorrhoe (3,48,185) lag bei 5 der 26 Erwachsenen mit Störungen im Bereich des Verdauungstraktes bei systemischer Mastozytose vor.

Radiologisch, endoskopisch oder autoptisch wurden bei 17 Patienten (32(1),34,40,47,48,49,61,66,90,100,113(1)(2),135,143, 184,185,207) folgende makroskopischen Veränderungen festgestellt: Ösophagusvarizen hatten sich bei 2 Erkrankten (34,90) mit Mastzellinfiltration und Fibrose der Leber ausgebildet. Weiterhin wurde von einer Hiatushernie (4,184), einem Adenokarzinom des Antrums (135) sowie des Sigmoids (40) und einer Vergröberung der Magenschleimhaut und Mukosafalten berichtet (100,113,207). Neben einer Atrophie der Magenschleimhaut zeigte ein Erwachsener ein zum Teil "ausgelöschtes Schleimhautbild" (3) und teilweise unregelmäßige und deutlich verbreiterte Schleimhautfalten in den nicht erweiterten Dünndarmschlingen. Ein Patient erkrankte an einem praepylorischem Ulkus. 8 weitere besaßen ein (32(1),40,47, 61,100) oder mehrere (66,113(2),143) Duodenalulzera. Schleimhautulzerationen sowie flache graurötliche Tumorinfiltrate im gesamten Gastrointestinaltrakt fanden sich post mortem in einem anderen Fall (183). Feinkörnige und grobkörnige, noduläre Areale (48,185) sowie eine Polyposis des Magendarmtraktes (49) beschrieben 3 weitere Autoren. Bei einem der 3 letztgenannten Patienten (48) war zusätzlich die Rektumschleimhaut ödematös gerötet.

Eine histologische Untersuchung bei 15 der 26 Patienten (3,34,48,49,77(1),100,113(1),143,161,183,185,207,216,225(3)) mit Beteiligung des Magendarmtraktes durchgeführt, ergab in 4 Fällen (100,113,161,216) einen unauffälligen Befund.

Eine unterschiedlich dichte Mastzellinfiltration lag bei den 11 anderen Erkrankten vor (3,34,47,48,49,77(1),143,183,185,207, 225(3)). Betroffen war die Magenschleimhaut bei 3 (3,34,183) die Dünndarmmukosa bei 9 (3,48,49,61,66,100,183,185,207) - hier insbesondere die Lamina propria mucosae -, die Submukosa und Muskularis des Dünndarms bei weiteren 2 Patienten (47,48). Zusätzlich zu einer Mastzellvermehrung beobachtete man in einem Fall (3) eine atrophische, entzündlich infiltrierte Magen-und Dünndarmschleimhaut. Eine subtotale Atrophie der Dünndarmzotten ohne (77(1)) sowie mit (49,77(1),185) einem lymphozytären Infiltrat zeigte sich bei 3 weiteren Erwachsenen.

3.2.4.4 Behandlung

Von einer symptomatischen medikamentösen Behandlung wurde bei 20 (3,32(1),38,40,42,47,48,49,90,93,100,113(1)(2),143, 161,183,185,216,217,225(1)) der 43 Erwachsenen mit systemischer Mastozytose berichtet. Sie bestand - abgesehen von wenigen Ausnahmen - in einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Substanzen der Gruppe der Glukokortikoide, der Histamin- und Serotoninantagonisten sowie der Zytostatika. Mit Glukokortikoiden - Prednison oder Prednisolon - behandelte man 15 der 20 Patienten (alle außer 32(1),38,47,113(2),161).
Eine Monotherapie mit Glukokortikoiden - bei 4 Erwachsenen eingesetzt - führte zu folgenden Ergebnissen: Vorübergehend nahmen Knochenschmerzen und Exanthem bei einem Fall (225(1)), die Hepatosplenomegalie unter 20 mg Prednisolon (Decortin H) täglich bei einem anderen (93) dieser 4 Patienten ab. Eine erfolgreiche Behandlung von Diarrhoen bei den 2 weiteren der 4 Erwachsenen erforderte zusätzlich zu Prednison (Decortin) 25 mg täglich über 3 Monate (3) beziehungsweise 40 mg täglich über 16 Tage (185) eine gliadinfreie Diät und 3 x 2 Kapseln Bromelin-Pankreatin (Mexase).

Eine Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden und Histamin und Serotoninantagonisten wurde in 8 Fällen (40,42,48, 49,100,113(1),143,216), darunter in 3 Fällen (40,42,143) zusätzlich mit Zytostatika durchgeführt. Bei 3 (40,49,113(1)) der 8 Patienten konnte durch die Kombinationstherapie eine Besserung folgender Symptome erreicht werden: Mit Prednisolon (Decortin H) 30 mg täglich und dem bereits erwähnten H_1-Rezeptorenblocker Clemastin (Tavegil) besserten sich bei einem Erkrankten (49) Diarrhoe, Flushanfälle und die Hauterscheinungen. Der Juckreiz verminderte sich in den beiden weiteren Fällen (40,113(1)) unter dem Serotoninantagonisten Cyproheptadin (Periactinol). Einer dieser Erwachsenen (40) nahm zusätzlich 10 mg Prednisolon (Decortin) täglich; bei einem anderen (113(1)) wurde wegen zunehmender Symptomatik die Cyproheptadintherapie ersetzt durch eine Behandlung mit Alimemazin (Theralene) 300 mg täglich und Prednison (Decortin) 50 mg täglich.
Kein Therapieerfolg wie Besserung des Juckreizes (48,143), der Flush- (42,48,143,216) oder Gastointestinalsymptome (42,48, 100,143) konnte bei den 5 weiteren der 8 Patienten verzeichnet werden. Sie wurden im einzelnen behandelt mit Glukokortikoiden - angewandt wurden Prednison (Decortin) (42,48,143) und Prednisolon (Decortin H) (216) - mit dem Serotoninantagonisten Cyproheptadin (Periactinol) (42,100, 143,216) und Methysergid (Deseril) (42,100) sowie mit den H_1-Antihistaminika Brompheniram in (Dimotane) (143), Chlorpheniramin (Polaronil) (48), Diphenhydramin (Pheramin) (42,48,100), Mebhydrolin (Omeril) (216) und Clemastin (Tavegil) (216). Mit einer Monotherapie mit Dinatriumcromoglykat (Intal) - bei 4 (42,48, 100,143) der 5 Erwachsenen erfolglos eingesetzt - konnte jedoch in einem Fall (216) mit einer Dosis von 4 x 40 mg täglich die Plasmahistaminkonzentration gesenkt und die Flush-Symptome "nahezu" beseitigt werden. Juckreiz und Diarrhoen wurden bei einem anderen (100) der 5 genannten Erwachsenen durch den H_2-Rezeptorenblocker Cimetidin (Tagamet) und durch Aluminiumhydroxid 30 ml 6 x täglich beherrscht. Nicht näher aus-

geführt wurde die Monotherapie mit Antihistaminika unter der bei einem anderen Patienten (113(2)) Juckreiz und Abdominalbeschwerden abnahmen.

Zytostatika wurden bei 9 (32,38,40,42,47,77(1),143,183,217) der 21 Patienten, zusammen mit Prednison (Decortin) bei 6 dieser Erwachsenen angewandt.
Unter Mithramycin besserten sich in 2 Fällen (42,143) die generalisierten Knochenschmerzen.
Durch eine Kombinationstherapie von Cyclophosphamid (Endoxan) 100 mg 3 mal wöchentlich, Natriumfluorid (Ossin) 50 mg täglich und Testosteron (Andriol) 250 mg monatlich konnten bei einem anderen Erwachsenen (32) die osteoporotisch veränderten Wirbelkörper stabilisiert und ein Fortschreiten der Osteoporose verhindert werden.

Eine intensive zytostatische Therapie bei den 6 weiteren der 9 Patienten, darunter 4 (38,47,183,217) mit Mastzell-Leukämie, einem (40) mit multiplen Karzinomen bei systemischer Mastozytose und einer (77(1)) mit Verdacht auf ein myeloproliferatives Syndrom, führte nur im letztgenannten Fall zu einer Remission für 4 Monate. Bei dieser Patientin (77(1)) nahm unter Vincristin 1 mg wöchentlich für 4 Wochen, 50 mg Prednison (Decortin) täglich und einer einmaligen intraperitonealen Applikation von 45 mg Thiotepa die Hepatosplenomegalie ab und es trat kein Aszites mehr auf. Eine Regression nach 4 Monaten erforderte erneut eine stationäre Behandlung, aus der die Patienten mit einer Therapie von 1 mg Vincristin und 750 mg Cyclophosphamid (Endoxan) wöchentlich, sowie 15 mg Prednison (Decortin) täglich über 4 Wochen zur ambulanten Behandlung entlassen wurde.
Bei 3 (40,47,217) der anderen 5 Patienten, die alle innerhalb des ersten (38, 47,217) beziehungsweise zweiten Jahres (40,183) nach Diagnosestellung starben, führte die zytostatische Therapie zu einer bis zu einem Monat dauernden Teilremission mit Abnahme der Splenomegalie (40,47) Hepatomegalie (47), Adenopathie (217) und der Hauteffloreszenzen (47,183); gleichzeitig trat

eine medulläre Aplasie ein (40,47,217). Angewandt wurden die alkylierenden Substanzen Cyclophosphamid (40,47,183,217), das Alkaloid Vincristin (183), die Antimetabolite 6-Mercaptopurin (47,217), 5-Fluoruracil (Efudix) (217), Methotrexat (217) und Cytosinarabinosid (Alexan) (217), die zytostatischen Antibiotika Bleomycin (183) und Daunorubicin (Daunoblastin) (47, 217), L-Asparaginase (Crasnitin) (217) und Prednison (Decortin) (40,183,217).
Keine Glukokortikoide, Antihistaminika oder Zytostatika wurden in einem (161) der 20 Fälle eingesetzt, in denen von einer symptomatischen internen Behandlung bei systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter berichtet wurde. Bei diesem Patienten wurde durch Gabe von Kalzium und Phosphor in einer Dosis von 1,5 mg täglich und durch intramuskuläre Injektion von "1 U MRC Schweine-Calcitonin" 3 mal wöchentlich das Fortschreiten einer generalisierten Osteoporose aufgehalten.

3.2.4.5. Krankheitsverlauf

Das Erkrankungsalter der 43 Erwachsenen mit systemischer Mastozytose - unter ihnen 14 Frauen - bewegte sich zwischen dem 15. und 74. Lebensjahr mit einem Gipfel um das 35. Lebensjahr (Abbildung 9 a).

Bei 34 der 43 Patienten traten Hauterscheinungen auf, bei 30 davon als Erstsymptom, bei 4 erst im weiteren Verlauf. Diese 4 Erkrankten zeigten zuvor eine Flushsymptomatik (216), Gastrointestinale Störungen (3), Splenomegalie (113(2)) oder Osteoporose (32(2)). Alle 9 Untersuchten ohne Hautbeteiligung (32(4)(5),61,66,77(1),189,217,223,225(2)) sowie 5 Patienten mit Hautveränderungen (38,47,90,225(1)(3)) wiesen anfangs eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit unspezifischen Krankheitssymptomen wie Gewichtsabnahme, Fieber und Leistungsminderung auf.

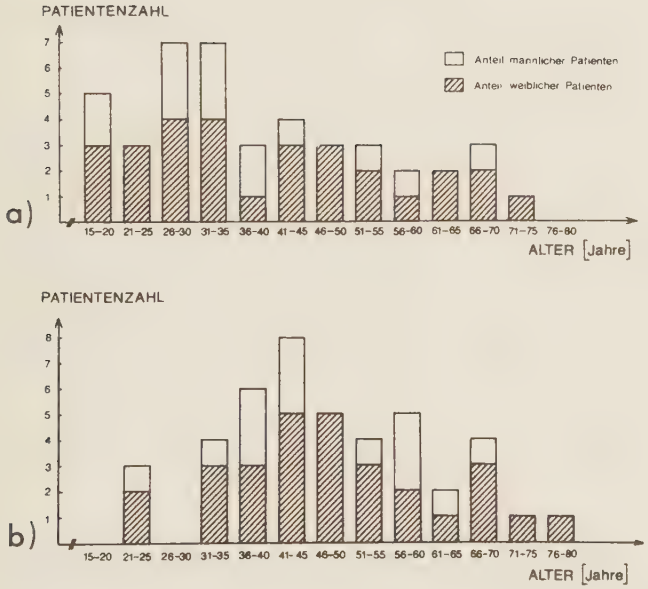

Abbildung 9: Alter der 43 Patienten mit systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982

a) bei Erkrankungsbeginn
b) bei Diagnosestellung einer systemischen Mastozytose

Eine systemische Beteiligung diagnostizierte man bei den 43 Erwachsenen zwischem dem 22. und 75. Lebensjahr mit einem Schwerpunkt um das Alter von 35 bis 55 Jahren (Abbildung 9 b). Sie wurde bei Patienten, die die ersten Symptome einer Mastozytose vor dem 40. Lebensjahr zeigten, durchschnittlich 12,5 Jahre später, bei Patienten mit Erkrankungsbeginn nach dem 40. Lebensjahr durchschnittlich 4 Jahre nach dem Auftreten der ersten Krankheitszeichen festgestellt. Abbildung 10 und 11 veranschaulichen diesen Sachverhalt. Wie aus Abbildung 12 hervorgeht, dauerte es bei 23 Erkrankten (32(2)(4)(5),34,38,47,49, 61,66,77(1),90,93,113(2)(3),135(1),183,184,217,223,224,225(1) (2)(3)) 0-5 Jahre, bis nach den ersten Krankheitszeichen einer Mastozytose ein systemischer Befall befundet wurde, in 17 Fällen davon (32(2)(4)(5),34,38,47,66,77(1),90,113(2)(3),183,184,217, 223,225(2)(3)) betrug die Zeitspanne weniger als 2 Jahre. Es fiel auf, daß von diesen 17 Patienten nur 10 (32(2),34,38,47,90, 113(2)(3),183,184,225(3)) eine Hautbeteiligung aufwiesen. Weiterhin boten von den 17 Untersuchten 5 (38,47,183,217,223) eine Mastzell-Leukämie, die in 4 Fällen (38,47,183,217) innerhalb von einem Jahr nach Diagnosestellung letal endete.

Wie aus Abbildung 13 hervorgeht, waren bei den Patienten, bei denen innerhalb der ersten 5 Jahre nach den Erstsymptomen eine systemische Manifestation diagnostiziert worden war, häufiger Lymphknoten, Milz und Leber, seltener Haut und Knochen befallen. Im Gegensatz dazu erkrankten die Patienten mit einer Zeitspanne von 6 - 30 Jahren zwischen Erstsymptomen und systemischer Manifestation der Mastozytose häufiger an Haut und Knochen, seltener an Milz, Leber und Lymphknoten. Das Knochenmark war in beiden Gruppen annähernd gleich häufig betroffen.

Über den Verlauf der Mastozytose nach dem Zeitpunkt der Feststellung einer systemischen Beteiligung liegen nur in 33 Fällen Angaben vor.

Die Dauer der Verlaufsbeobachtung schwankte zwischen 1 und 40 Jahren; länger als 3 Jahre betrug sie nur bei 13 Fällen (26,

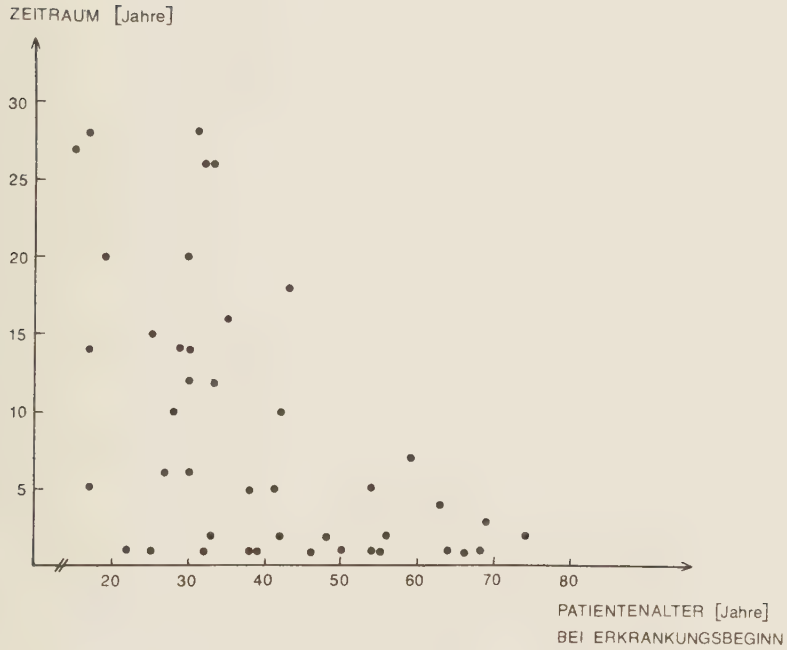

Abbildung 10: Zeitraum zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung einer systemischen Beteiligung in Abhängigkeit des Alters bei Erkrankungsbeginn von 43 Patienten mit systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982

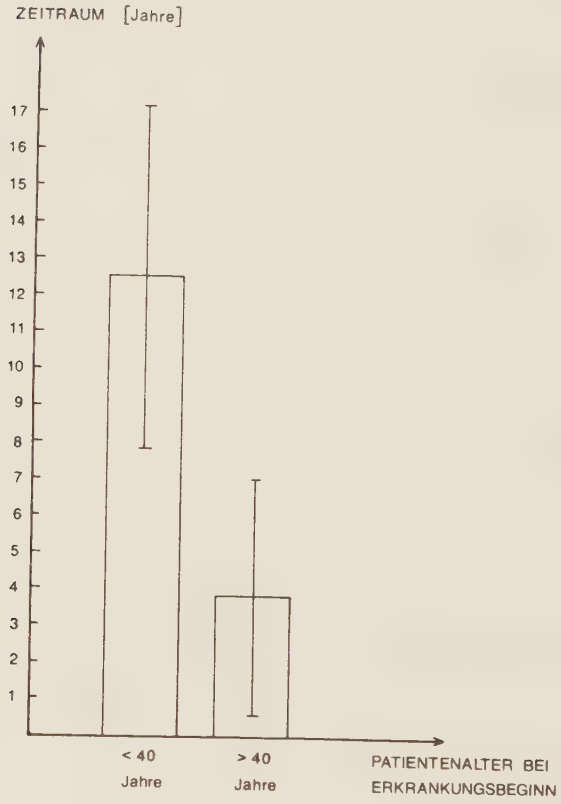

Abbildung 11: Zeitraum zwischen Erstsymptomatik und der Diagnosestellung einer systemischen Mastozytose bei 25 Patienten mit Erkrankungsbeginn vor und 17 Patienten mit Erkrankungsbeginn nach dem 40. Lebensjahr
(43 Fälle aus der Literatur 1970-1982)

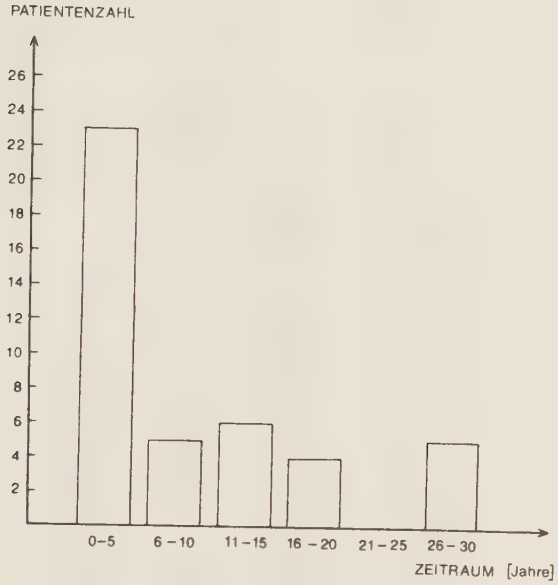

Abbildung 12: Zeitraum zwischen Erstsymptomatik und der Diagnosestellung einer systemischen Beteiligung bei 43 Patienten mit systemischer Mastozytose im Erwachsenenalter aus der Literatur 1970-1982

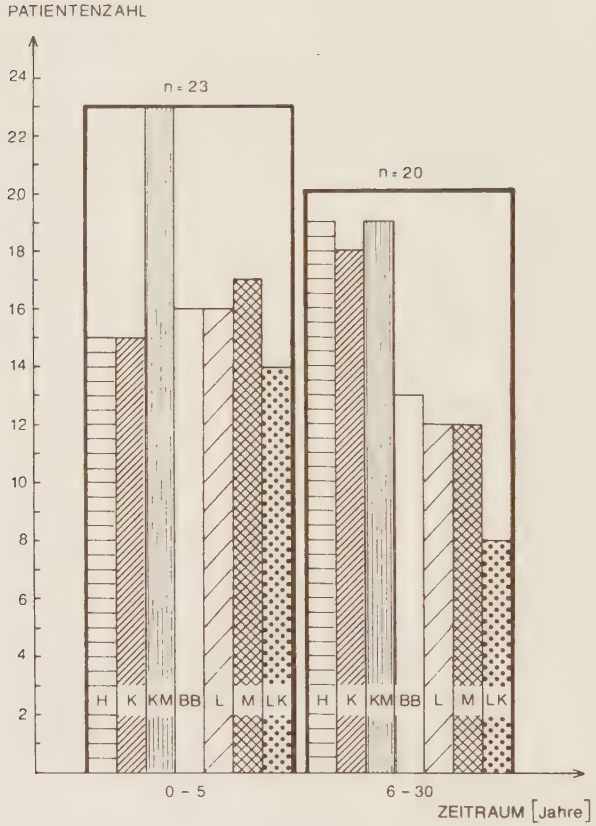

Abbildung 13: Häufigkeit des Befalls von Haut (H), Knochen (K), Knochenmark (KM), Blutbild (BB), Leber (L), Milz (M) und Lymphknoten (LK) bei 43 Patienten mit systemischer Mastozytose aus der Literatur 1970-1982 in Abhängigkeit des Zeitraumes zwischen Erstsymptomatik und der Diagnosestellung einer systemischen Beteiligung.

32(1)(2)(3)(4),40,77(2),113(1)(2),143,161,185,225(1)). Von einer Ausheilung der systemischen Mastozytose wurde in keinem der 33 Fälle berichtet. Einzelne Symptome konnten jedoch vorübergehend unter einer Therapie (Abschnitt 3.2.4.4) bei 10 Patienten (3,40,49,93,100,113(1),143,185,216,225(1)) gebessert werden, sowie das Fortschreiten von Organveränderungen aufgehalten werden (32(4)). Von den 33 Erwachsenen starben 12 (26,32,38,40,47, 49,61,66,124,183,207,217) davon 9 (38,47,49, 61,66,124,183,207,217) innerhalb von 3 Jahren, nachdem eine systemische Beteiligung diagnostiziert wurde. Bei den 3 weiteren Patienten (26,32,40) verlief die systemische Mastozytose über 6, 7 und 16 Jahre.

4 BESPRECHUNG

4.1 Klassifikation der Mastozytosen

Die Mastozytosen werden heute nach der Morphologie der Hautveränderungen, der Beteiligung extrakutaner Organe sowie dem Krankheitsverlauf eingeteilt. Tabelle 29 zeigt einen Überblick über die Klassifikation und die verwendeten Krankheitsbegriffe. Eine Differenzierung zwischen Mastozytoseerkrankungen mit Beginn im Kindesalter und Mastozytoseerkrankungen mit Beginn im Erwachsenenalter scheint wegen der unterschiedlichen Prognosen (siehe Abschnitt 4.5.1) und der unterschiedlichen altersabhängigen Häufung der verschiedenen Manifestationsformen (Abschnitt 4.3.1.1) bei ähnlichem Krankheitsbild gerechtfertigt. Auf diese Unterteilung wurde im vorliegenden Schema verzichtet (Tabelle 24), um Wiederholungen zu vermeiden.

Die Einteilung der Mastozytosen in benigne und maligne Verlaufsformen geht auf Lennert (130) zurück. Er beurteilt die Gut- und Bösartigkeit nach zytologischen und zytochemischen Gesichtspunkten. Als zytologische Malignitätskriterien gelten: eine Verschiebung der Kern-Plasmarelation zugunsten des Kernes, eine erhöhte mitotische Aktivität und ein unreifes Zellbild. Letztgenanntes läßt sich bei den Mastzellen durch eine sonst nicht vorhandene Wasserlöslichkeit der Granula (23,131,133,158) sowie durch die unterschiedliche Anfärbbarkeit der reifen und unreifen Granula in der Toluidinblau-pH-Reihe (158) nachweisen.

Nach Rodermund et al. (173) kann das "Vorkommen von sogenannten Malignitätzeichen an der Einzelzelle, wie Kernatypien und Kern-Plasma-Relationsverschiebungen, in vorsichtiger Interpretation als Hinweis "(auf eine maligne Verlaufsform)" gewertet werden. Eine sichere Unterscheidung der gutartigen und bösartigen Form düfte sich lediglich aus dem Verlauf ergeben (173).

Tabelle 29

Klassifikation der Mastozytosen			Klinische Synonyma / Varianten
	1	Kutane Mastozytose	
		1.1.1 Isoliert	Mastzellnaevus
	1.1	Mastozytom	
		1.1.2 Disseminiert	Urticaria xanthelasmoidea; Urticaria depigmentosa; Mastozytoxanthom; kleinnoduläre Urticaria pigmentosa: Typ Unna,
Benigne Verlaufsformen	1.2	Urticaria pigmentosa	Urticaria pigmentosa adultorum; Urticaria pigmentosa infantum; Urticaria pigmentosa gigantea; Urticaria pigmentosa bullosa; Urticaria pigmentosa: Typ Cavafy, Typ Raymond, Typ Fox, Typ Rona-Jadassohn; Urticaria pigmentosa haemorrhagica;
	1.3	Teleangiectasia macularis eruptiva perstans	
	1.4	Diffuse Kutane Mastozytose	Erythrodermatische Form;
	2	Systemische Mastozytose	
	2.1	Mastzellinfiltration innerer Organe mit oder ohne kutane Mastozytose ohne Mastzellen im Blutbild	
	2.2	Mastzellinfiltration innerer Organe mit oder ohne kutane Mastozytose mit Mastzellen im Blutbild	Mastzell-Leukämie
Maligne Verlaufsformen	3	Mastzell-Sarkom	

Das Nettleship Syndrom (Morbus Nettleship) wird definiert als "unter dem Bild einer sogenannten Urticaria pigmentosa verlaufende gutartige Retikuloseform" (128) und überschneidet sich so zum Teil mit dem Begriff "Mastozytose-Syndrom". Letztgenanntes umfaßt die "Gesamtheit der klinischen Symptomatik bei gleichzeitig ungewöhnlich starker und generalisierter Vermehrung von Gewebsmastzellen" (128). Verglichen mit der in Tabelle 29 vorgestellten Einteilung der Mastozytosen schließt das Nettleship Syndrom die kutane Mastozytose vom Typ der Urticaria pigmentosa sowie gutartig verlaufende systemische Mastozytosen mit gleichem Hautbefund ein. Das Mastozytose-Syndrom hingegen bezieht sich auf die benignen und malignen systemischen Mastozytoseformen mit oder ohne kutane Manifestation. Auch die Mastzell-Leukämie wird in das Mastozytose-Syndrom eingegliedert. Die genannten Syndrome schließen die durch Mastzellinfiltration verursachten organpathologischen Befunde und die durch die pharmakodynamische Wirkung der Mastzellmediatoren verursachten Symptome ein (128). Die Bezeichnung "Urticaria pigmentosa" sollte der makulo-papulösen Manifestationsform der kutanen Mastozytose vorbehalten bleiben. Der beschreibende Krankheitsbegriff wird als Synonym für "kutane Mastozytose" verwendet, wird aber den anderen kutanen Erscheinungsbildern nicht gerecht und führt so zu Verwirrungen. Die anderen in Tabelle 29 aufgeführten Synonyma und Krankheitsbegriffe werden im Abschnitt 4.3.1.1 bei der Besprechung der einzelnen kutanen Manifestationsformen der Mastozytose erläutert.

4.2 Epidemiologische Daten

4.2.1 Inzidenz

Die unter dem Begriff der Mastozytose zusammengefaßten Krankheitsbilder sind relativ selten. Nach der Literaturübersicht von Sagher und Even-Paz (177) liegt die Erkrankungshäufigkeit mit 1:2500 bis 1:8000 relativ hoch. Mutter et al. (148) schätzten die Anzahl der Fallberichte in der Weltliteraur auf 600, Sagher und Even-Paz (177) auf unter 1000. Eine systemische Mastozytose tritt nach Meinung von Sagher und Even-Paz in circa 10% aller Fälle mit Mastozytose auf. Nach Parker und Odland (157) entwickelt sich in 15 - 30 % der nach der Kindheit auftretenden Mastozytoseerkrankungen eine systemische Mastozytose.

4.2.2. Geschlechts- und Altersverteilung

Unter den Patienten der vorliegenden Arbeit befanden sich zu 35% Frauen. In der Literatur gehen die Angaben über die Geschlechtsverteilung auseinander. Eine häufigere Beteiligung des männlichen Geschlechts bestätigen die Veröffentlichungen von Caplan (33): 60,7%, Mutter et al. (148): 59%, Little (136): 61,7%. Nach Sagher und Even-Paz (177) tritt eine systemische Mastozytose bei Männern 1,5 mal häufiger auf als bei Frauen. Keinen nennenswerten Unterschied in der Geschlechtsverteilung fanden Parker und Odland (157), Jänner (105) und Fine (71); Rodermund et al (174) geben den Befall des männlichen Geschlechts mit 51,2% an, Finnerud (72) mit 53,3%.

Die Mastozytose kann in jedem Alter auftreten. Die Altersverteilung bei Erkrankungsbeginn in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv (Abbildung 14) zeigt in Übereinstimmung mit anderen Studien (Abbildung 15) zwei Manifestationsgipfel: einen Ersten im Säuglings- und Kleinkindesalter und einen Zweiten im Erwachsenenalter. Je nach Literaturangabe erkran-

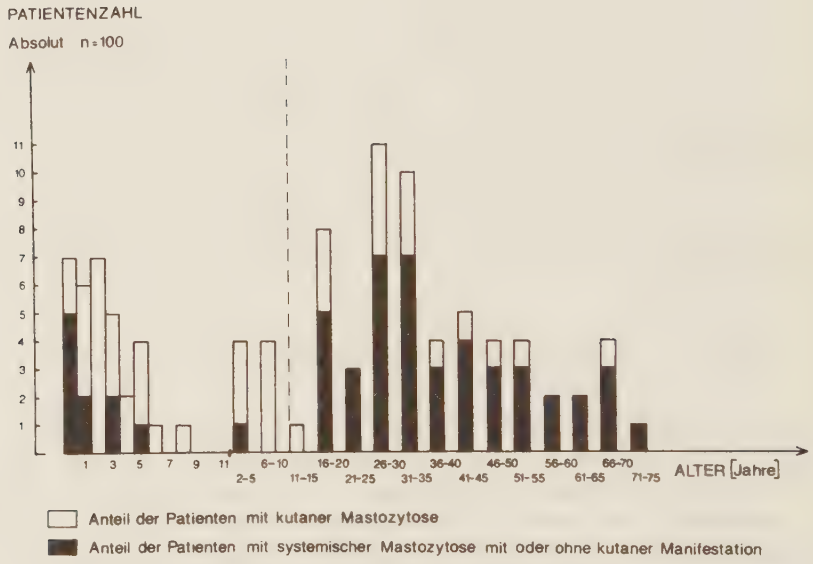

Abbildung 14: Altersverteilung bei Erkrankungsbeginn im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit (n=100)

ken zwischen 36% und 75 % der Mastozytosepatienten in den ersten beiden Lebensjahren, zwischen 25% und 45% nach dem 15. Lebensjahr (71). Bezüglich der Altersverteilung bei Erkrankungsbeginn lassen sich nach der vorliegenden Untersuchung zwischen kutaner und systemischer Mastozytose folgende Unterschiede feststellen.

1. Die kutane Mastozytose manifestiert sich häufiger im Kindesalter, die systemische Mastozytose häufiger im Erwachsenenalter (Abbildung 14). Die Mitteilungen von Sagher und Even-Paz (177) bestätigen dies; nach diesen soll bei Erkrankungsbeginn der Mastozytose im Erwachsenenalter eine systemische Beteiligung 2,8 bis 4 mal häufiger auftreten als bei Erkrankungsbeginn im Kindesalter.

2. Im Kindesalter findet sich eine systemische Beteiligung bevorzugt bei Beginn der Mastozytose in der Neugeborenenperiode. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv wiesen 70% der Fälle mit systemischer Mastozytose im Kindesalter bereits während der Neugeborenenperiode Mastozytose-Symptome auf. Bei den Kindern mit ausschließlich kutaner Mastozytose zeigten hingegen nur 7% der Fälle Mastozytose-Symptome innerhalb der Neugeborenenperiode. Die ungünstige Prognose bei Erkrankungsbeinn in der Neugeborenenperiode wird von Harrison et al. (96) , Orkin et al. (155) und Burgoon et al. (28) bestätigt (siehe Abschnitt 4.5).

3. Bei den Mastozytosen im Erwachsenenalter nimmt der Prozentsatz der systemischen Mastozytose mit steigendem Alter zu. Nach der vorliegenden Untersuchung traten nach dem 40. Lebensjahr 42% der systemischen Mastozytosen und 25 % der kutanen Mastozytosen im Erwachsenenalter auf.

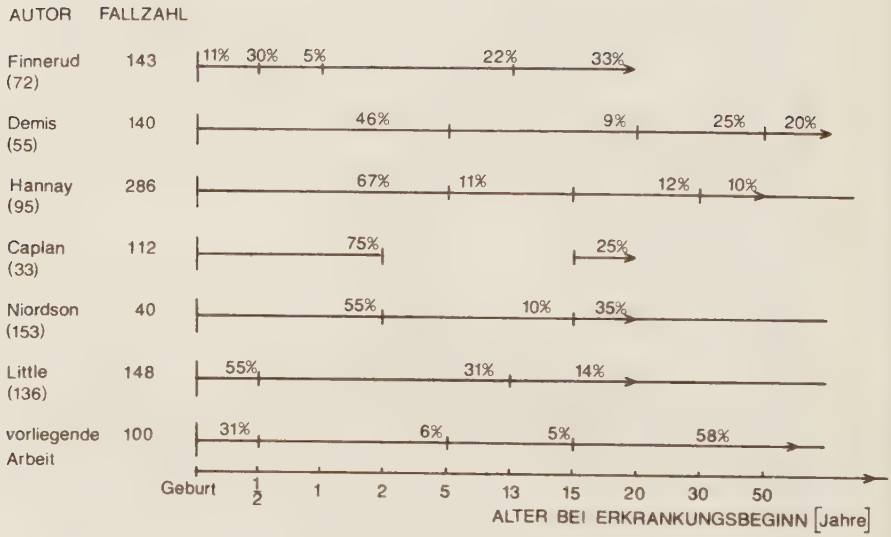

Abbildung 15: Prozentuale Anzahl von Patienten in den verschiedenen Altersgruppen bei Erkrankungsbeginn einer Mastozytose (Die Abbildung wurde der Arbeit von Fine (71) entnommen und erweitert.

4.2.3 Heredität

Die Erblichkeit von Mastozytoseerkrankungen ist nach wie vor umstritten, obwohl Mitteilungen über familiär gehäuftes Auftreten von Mastozytosen eine genetische Disposition nahelegen. Bisher wurden 36 Beobachtungen von familiärer Mastozytose veröffentlicht, darunter vier zwischen 1970 und 1982 (siehe S. 45). Eine Zusammenfassung findet sich bei Bazex et al. (12), Shaw (190) und Jelinek (108). Die genannten Autoren diskutieren einen autosomal-dominanten Erbgang mit unterschiedlicher Penetranz einzelner Erbfaktoren. Mit dieser Theorie ließen sich Polymorphie und Variabilität der einzelnen klinischen Mastozytoseformen erklären. Die in der Literatur mitgeteilten Erbgänge können jedoch nicht alle durch diesen Vererbungsmodus erklärt werden. Berichte über "Erkrankungen unter Geschwistern ohne Befallensein der Eltern (horizontale Vererbung) würde ..... in der Reihe der autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen passen" (108). Weiterhin teilten Gay et al. (78) und Selmanowitz et al. (189) das Erkranken eines eineiigen Zwillings mit gesundem anderen Zwillingspartner mit. Die geringe Fallzahl und die kleine Generationsfolge lassen bisher einen eindeutigen Nachweis eines bestimmten Vererbungsmodus sowie die Beurteilung der Penetranz verschiedener möglicher Erbfaktoren nicht zu. Zukünftige genetische Studien über Familien mit mehreren Mastozytosepatienten sind erforderlich.

4.3 Befunde

4.3.1 Pathologische Organbefunde

4.3.1.1 Kutane Manifestation

Nach Zahl und Ausbreitung der Effloreszenzen läßt sich eine generalisierte - nach Lennert und Parwaresch (132) 85 % der

kutanen Mastozytoseformen - von einer lokalisierten Manifestationsform - 15% der kutanen Mastozytoseformen - unterscheiden. Tabelle 30 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die Häufigkeit der kutanen Manifestationsformen sowie der lokalen Symptome bei den verschiedenen Erscheinungsformen in der vorliegenden Studie. Auf die Symptome wird in Abschnitt 4.3.2, auf die Prognose der verschiedenen kutanen Mastozytoseformen in Abschnitt 4.5.2 ausführlicher eingegangen.

Tabelle 30

Kutane Manifestationsformen der Mastozytose und ihre Häufigkeit in der vorliegenden Studie

Erscheinungsform	Fallzahl			Juckreiz			Urtikarieller Dermographismus			Blasenbildung			Flush-Symptomatik		
	K n=41 100%	E n=59 100%	G n=100	K n=19 46%	E n=18 31%	G n=37	K n=29 70%	E n=21 36%	G n=50	K n=14 34%	E	G n=14	K n=9 22%	E n=23 39%	G n=32
Keine Hautveränderungen	-	9	9											4	4
Isoliertes Mastozytom	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disseminiertes Mastozytom	5	-	5	2	-	2	2	-	2	2	-	2	-	-	-
Urticaria pigmentosa (einschließlich TMEP)	24	42	66	9	17	26	16	21	37	3	-	3	7	18	25
Diffuse Mastozytose	11	2	13	8	-	8	11	-	11	9	-	9	2	1	3
Nicht Beschrieben	-	6	6	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Erläuterung:
K: Kinder
E: Erwachsene
G: Gesamt
TMEP: Teleangiectasia macularis eruptiva perstans

4.3.1.1.1 Isoliertes Mastozytom

Die Abgrenzung der solitären Effloreszenzen (isoliertes Mastozytom) gegenüber den generalisierten kutanen Mastozytoseformen erfolgt nicht nach Qualität sondern Quantität der Effloreszenzen. Wie die Studie von Johnson und Helwig (109) zeigt, besteht ein fließender Übergang zu den unten beschriebenen generalisiert nodulären (disseminiertes Mastozytom) und makulo-papulösen (Urticaria pigmentosa) Erscheinungsformen.
Die Bezeichnung "Mastozytom" führte Sézary (186) 1936 für das Krankheitsbild der "Urticaire pigmentaire en tumeurs" oder auch "Urticaire pigmentaire sous pigmentation" ein, die der kleinnodulären generalisierten kutanen Mastozytoseform entspricht (Abschnitt 4.3.1.1.2). Seitdem wurde der Begriff "Mastozytom" für eine Vielzahl von papulo-nodulären, solitären Effloreszenzen mit zum Teil xanthelasmoidem Aspekt bei Mastozytose verwendet. Degos (50) definiert das isolierte Mastozytom als einen scharf begrenzten, erhabenen, rundlichen, festen, braun-schwarzen oder rosafarbenen Tumor, dessen Aussehen an ein Histiozytom oder Spitz-Naevus erinnert. Die fast ausschließlich in der Kindheit auftretenden isolierten Mastozytome - bisher wurde nur ein Fall mit isolierten Mastozytomen im Erwachsenenalter (10) mitgeteilt - sind selten. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv fand sich dieser Hautbefund bei einem Kind; Degos berichtet über zwei Fälle mit isoliertem Mastozytom. Eine systemische Beteiligung wurde hierbei noch nie beschrieben, nach Exzision ist ein Rezidiv nicht zu erwarten. Das isolierte Mastozytom hat daher von den kutanen Mastozytoseformen die günstigste Prognose (Abschnitt 4.5.2).

4.3.1.1.2 Disseminiertes Mastozytom

Zwei Arten von generalisierten, nodulären Erscheinungsformen - disseminiertem Mastozytom - werden unterschieden: eine klein- und eine großknotige Form. Erstgenannte bezeichnen Rodermund et al. (174) als "kleinknotige Form bei Kindern (Typ Unna)" ,

Degos (50) als "Mastocytose multinodulaire globuleuse" oder als "Urticaria depigmentosa", Sézary et al. (188) als "Urticaire pigmentaire sous pigmentation" und Grüneberg (88,89) in Anlehnung an den Erstbeschreiber Tilbury Fox (75) als "Urticaria xanthelasmoidea". Letztgenannten Krankheitsbegriff setzt Degos (50) - "Mastocytose type xanthelasmoidea" für die großknotige Manifestationsform ein.

Die großknotigen Effloreszenzen werden von Rodermund et al. (174) "Mastozytoxanthom" und von Sézary (186) "Mastzellnaevus" genannt. Die Abgrenzung der großknotigen disseminierten Mastozytome gegenüber dem isolierten Mastozytom wird in der Literatur uneinheitlich gehandhabt. Für eine Übergangsform mit groß- und kleinknotigen Effloreszenzen führten Griffiths und Daneshbod (87) sowie Niemi und Karvonnen (152) den Begriff der Pseudoxanthomatösen Mastozytose ein.

Histologisch wird eine Urticaria pigmentosa mit tumorähnlichen Mastzellansammlungen - Typ Unna - von einer Urticaria pigmentosa mit disseminierten Mastzellansammlungen - Typ Jadassohn-P.Rona - unterschieden (204).

Die nodulären Erscheinungsformen treten überwiegend im Kindesalter auf (204). In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv zeigten 5% (n=5 aller Mastozytosepatienten (n=100) diesen Hautbefund. Alle fünf Fälle waren in der Kindheit erkrankt. Ähnlich die Ergebnisse von Finnerud (72), der in 7 (8%) aller Mastozytosepatienten noduläre Hautveränderungen feststellte.

Die kleinnoduläre Form fand sich in der vorliegenden Studie bei drei Kindern, darunter zwei mit systemischer Mastozytose. Das klinische Bild dieser Form wird geprägt durch 0,5 - 1 cm große, konfluierende, irregulär geformte, unscharf begrenzte, erhabene, rosafarbene bis gelbliche Knoten mit fester "Keloidähnlicher" (72) Konsistenz und glatter Oberfläche. Die Haut zwischen den dichtstehenden über das gesamte Integument disseminierten Effloreszenzen scheint ebenfalls infiltriert verdickt. Fox (75)

beobachtete in einem Fall eine Beteiligung der Mundschleimhaut. Durch mechanischen Reiz kann eine urtikarielle Reaktion der Knoten ausgelöst werden. Degos (50) berichtet über Flush-Anfälle und Blasenschübe in 70% der Fälle mit dieser Mastozytoseform (Abschnitt 4.3.2; Tabelle 30).

Die großknotige Erscheinungsform unterscheidet sich von der zuvor beschriebenen durch eine geringere Anzahl und das Aussehen der in der Regel größeren Effloreszenzen. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv zeigten zwei Kinder diese Manifestationsform: Degos fand sie in 20% der Mastozytosefälle im Kindesalter. Er beschreibt die Einzeleffloreszenz als 1-5 cm großen, klar umschriebenen, ovalen gelbfarbenen Knoten mit weicher oder elastischer Konsistenz. Die Oberfläche des Herdes bezeichnet er als glatt, chagrinlederartig oder "Orangen-Haut" ähnlich. Lokale Symptome wie Juckreiz, Blasenbildung und Flush-Symptome treten nach Degos in 80% der Fälle auf (Abschnitt 4.3.2.; Tabelle 30).

4.3.1.1.3 Urticaria pigmentosa

Török (204) unterscheidet drei Formen der Urticaria pigmentosa: eine makulöse (Typ Cavafy), eine makulo-papulöse (Typ Raymond) und eine papulöse (Typ Fox). Die Häufigkeitsverteilung geben Rodermund et al. (174) mit 33%, 51% und 7% an. Die fließenden Übergänge zwischen den einzelnen Gruppen lassen diese Unterteilung eher von theoretischem als von praktischem Wert erscheinen. Sie wurde daher in der vorliegenden Arbeit nicht übernommen.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (105,177) stellt die Urticaria pigmentosa nach der vorliegenden Untersuchung die häufigste kutane Manifestationsform der Mastozytose dar. Sie trat in 60% (n=60) aller Mastozytosepatienten, in 70% (n=33) der Fälle mit ausschließlich kutaner Mastozytose (n=47) und

in 51% (n=27) der Fälle mit systemischer Mastozytose (n=53) auf. Bei den Mastozytosen mit Beginn im Kindesalter lag die prozentuale Häufigkeit des makulo-papulösen Hautbefundes bei kutaner (55%) und systemischer (60%) Mastozytose annähernd gleich hoch. Im Gegensatz dazu zeigten bei Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter alle Patienten mit ausschließlich kutaner Mastozytose aber nur 46% (n=20) der Patienten mit systemischer Mastozytose (n=43) diese Erscheinungsform. 21% (n=9) der Patienten mit systemischer Mastozytose mit Beginn im Erwachsenenalter der vorliegenden Studie wiesen keine und 33% (n=14) andersartige oder nicht ausgeführte kutane Manifestationsformen auf. Hieraus läßt sich schließen, daß bei Auftreten anderer generalisierter Hautveränderungen (siehe unten) im Erwachsenenalter der Verdacht auf eine systemische Mastozytose geäußert werden sollte.

Im Erwachsenenalter besitzt die Urticaria pigmentosa ein mehr monomorphes (50), kleinfleckig-exanthematisches (105) Erscheinungsbild. Es ist charakterisiert durch eine unterschiedlich dichte Aussaat disseminierter, unscharf begrenzter zum Teil konfluierender, rundlich ovaler Makulopapeln mit einem Durchmessr bis zu 1 cm. Die Farbe der Effloreszenzen reicht von "hautfarben, hellrot, rot, dunkelrot, lividrot, hellbraun, rotbraun bis dunkelbraun wobei die verschiedenen Farbtöne auch nebeneinander bei dem gleichen Patienten vorkommen können ....." (174).

Die Urticaria pigmentosa infantum weist im Vergleich dazu eine größere Polymorphie der Hautveränderungen auf. Es besteht ein fließender Übergang zwischen der beschriebenen kleinfleckig-exanthematischen Form und einer großfleckigen Form (Urticaria pigmentosa gigantea (166)) mit einem "Leoparden-Haut" (50) ähnlichen Aussehen. Letztgenanntes Bild wird hervorgerufen durch disseminierte im Durchmesser 1-5 cm große, irregulär, rund-oval oder länglich gestaltete, rot bis dunkelbraune Flecken mit scharfer Begrenzung. Eine An-

ordnung der Effloreszenzen parallel zu den Hautlinien fällt auf.

In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv lag eine großfleckige Erscheinungsform in 12% der Fälle mit Beginn der Mastozytose im Kindesalter und in 3 % der Fälle mit Beginn im Erwachsenenalter vor. In der Literatur finden sich diesbezüglich keine Angaben. Urtikariell-vesikuläre Exantheme können den makulo-papulösen Hautveränderungen vorausgehen (Abschnitt 4.5) oder bei bestehenden Makulo-Papeln durch physikalisch-chemische Reize hervorgerufen werden (Abschnitt 4.3.2).

4.3.1.1.4 Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)

Dieser Gruppe werden folgende seltenen kutanen Manifestationsformen der Mastozytose zugeordnet: Die Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) (221), die "Urticaire pigmentaire á type angiomateux" (160), die Urticaria pigmentosa hämorrhagica (6) sowie andere hämorrhagische Hautveränderungen bei Mastozytose.

Die Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) manifestiert sich überwiegend im Erwachsenenalter. Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit trat sie in 6% (n=6) aller Mastozytosepatienten auf; dies entspricht 11% der Fälle mit systemischer Mastozytose (n=53). Es erkrankten ausschließlich Erwachsene. Eine TMEP im Kindesalter wurde in der Literatur bisher nur dreimal mitgeteilt (9,45,144).

Das Hautbild der TMEP ist gekennzeichnet durch zahlreiche 0,5-1 cm große, rundliche, unscharf begrenzte, zum Teil konfluierende rötlich-braune Maculae, die in ihrem Zentrum oder unmittelbaren Umgebung Teleangiektasien aufweisen. Die Gefäßerweiterungen sind zum Teil nur histologisch nachweisbar

wie in dem von Pautrier et al. (160) vorgestellten Fall mit "Urticaire pigmentaire á type angiomateux". Demis et al. (55) und Mihm et al. (142) diskutierten als Entstehungsursache der Teleangiektasien bei Mastozytose eine Histamin-induzierte lang anhaltende Dilatation und Stauung der subpapillären Venen.

Teleangiektasien treten bei Patienten mit Urticaria pigmentosa auch ohne räumliche Zuordnung zu den makulo-papulösen Efflo-reszenzen zum Beispiel im Gesicht (207) auf. Inwieweit diese Hautveränderungen dann als TMEP zu bezeichnen sind, muß im einzelnen Fall nach klinischem und histologischen Bild beur-teilt werden.

Bei der TMEP fehlen Purpura oder andere hämorrhagische Verän-derungen. Letztgenannte prägen den Hautbefund bei der von Asboe-Hansen (6) beschriebenen Form der Urticaria pigmentosa haemorrhagica. Er beobachtete zwei Patienten mit einem generali-sierten juckenden Exanthem von "Hirse-bis Bohnen-großen", blaßbraunen Maculae, die in ihrem Zentrum und näheren Umgebung Purpura und Petechien zeigten. Die Effloreszenzen konfluierten zum Teil und bildeten große haemorrhagische Bezirke. Unter-suchungen des Gerinnungsstatus und Blutbildes fielen normal aus. Eine systemische Beteiligung wurde in diesem Fall nicht fest-gestellt, wurde aber bei der Urticaria pigmentosa hämorrhagica beschrieben (177).

Diese Einzelbeobachtungen lassen keine Schlüsse über bevorzug-tes Manifestationsalter oder Prognose der Urticaria pigmentosa haemorrhagica zu. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv entwickelten drei Erwachsene mit systemischer Mastozytose hämorrhagische Hautveränderungen wie Purpura und Ekchymosen. Andere Effloreszenzen im Sinne einer Mastozytose fehlten. In allen drei Fällen bestand eine ausgeprägte Thrombozytopenie infolge einer Knochenmarkinfiltration mit Mastzellen. Die drei Erkrankten werden daher bei der prognostischen Wertung der einzelnen kutanen Mastozytoseformen der Patientengruppe ohne spezifische Hautveränderungen bei Mastozytose zugeordnet (ab-schnitt 4.5.2).

4.3.1.1.5 Diffuse Mastozytose der Haut

Die von Degos (51) und Hissard et al. (101) erstmals beschriebene diffus-kutane, erythrodermatische Mastozytoseform tritt bevorzugt im Kindesalter auf. Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wiesen 13% (n=13) aller Mastozytosepatienten, darunter 11 Kinder (85%) und 2 Erwachsene (15%), diesen Hautbefund auf. Er lag in 21% (n=10) der Fälle mit ausschließlich kutaner Mastozytose (n=47) und in 6% (n=3) der Fälle mit systemischer Mastozytose (n=53) vor.

Bei der diffus-kutanen Erscheinungsform ist die Haut grösserer Areale verdickt, gelblich, elfenbein- (50) oder "Café au lait" (20) - farben und zeigt eine "Chagrinleder-" (50) artige Vergröberung des Hautreliefs. Die Hautfalten insbesondere im axillären und inguinalen Bereich sowie über den Hand- und Kniegelenken sind vertieft und lichenifiziert ödematös geschwollen. Zahlreiche dicht beieinander liegende kleine Papeln verleihen der Hautoberfläche ein "Kopfsteinpflaster-" (88), Granit- oder "Orangenhaut-" (20) ähnliches Aussehen. Die Konsistenz der erkrankten Haut ist pastös, teigig oder elastisch. Gelegentlich werden in den veränderten Hautbezirken kleine Nodulae, Tumoren, Exkoriationen oder Ulzerationen beobachtet (50). Letztgenannte sind Folge des meist stark ausgeprägten Juckreizes. Auch die anderen lokalen Symptome wie Blasenbildung oder Flush-Symptomatik finden sich bei der diffus-kutanen Mastozytoseform am häufigsten und am stärksten (Tabelle 30; Abschnitt 4.3.2).

Im Erwachsenenalter manifestiert sich die diffus-kutane Mastozytoseform als generalisierte Erythrodermie oder in Form leicht erhabener juckender erythematöser Plaques. Auf die ungünstige Prognose dieser Form im Erwachsenenalter wird im Abschnitt 4.5.2 eingegangen.

4.3.1.1.6 Urticaria pigmentosa bullosa

Die Urticaria pigmentosa bullosa stellt eine bullöse Variante der oben beschriebenen kutanen Mastozytoseformen dar. Die bullösen Effloreszenzen entwickeln sich im Bereich andersartiger Hautveränderungen oder gehen diesen als Erstsymptom einer Mastozytose voraus (Abschnitt 4.5).

In Übereinstimmung mit Untersuchungsergebnissen anderer Arbeiten (166,169) zeigte sich in der vorliegenden Studie, daß bullöse und vesikuläre Effloreszenzen bevorzugt bei Kindern mit diffus-kutaner Mastozytose und vor dem 3. Lebensjahr auftreten. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv wurde eine Blasenbildung bei 14% (n=14) aller Mastozytosepatienten festgestellt. Diese 14 Erkrankten entsprechen 34% der Fälle mit Beginn der Mastozytose im Kindesalter (n=41). Demis et al. (55) berichten über Blasenbildung bei 33% der Kinder mit Mastozytose. Nach Grüneberg (88) sind "vesikuläre beziehungsweise bullöse Erscheinungen bei Urticaria pigmentosa adultorum eine Seltenheit ....". In Einklang mit den klinischen Beobachtungen stehen die Untersuchungsergebnisse von Behrendt et al. (14). Sie stellten bei Mastzellen von Kindern mit Urticaria pigmentosa eine größere Reagibilität und Neigung zur spontanen Degranulation als bei Mastzellen von Erwachsenen mit Urticaria pigmentosa fest (Abschnitt 4.3.2).

Die bis zu 2 cm großen Blasen enthalten sterile seröse oder serös-hämorrhagische Flüssigkeit. Sie sitzen subcorneal, intra- oder subepidermal und können von einem kleinen entzündlich geröteten Randsaum umgeben sein (177). Die Blasen trocknen nach 2 bis 7 Tagen ein und heilen ad integrum ab. An ihrer Stelle können Maculae auftreten. Über Narbenbildung nach Impetiginisation oder vesikulo-bullösen Effloreszenzen wurde berichtet (177).

Die Blasen bilden sich spontan oder werden durch verschiedene physikalisch-chemische Reize ausgelöst (Abschnitt 4.3.2). Rezidivierende Blasenschübe mit Flush-Symptomen wurden in einem Intervall von 2 - 6 Wochen beobachtet (155). Breiten sich die bullös-vesikulären Effloreszenzen über das gesamte Integument aus, entsteht ein pemphigoides Erscheinungsbild (20), das alle Entwicklungsstadien der Blasen zeigt (synchrone Polymorphie). Die Hauterscheinungen können insbesondere bei Impetiginisation von einer vorübergehenden Leukozytose und Lymphadenitis (24) begleitet sein.

4.3.1.2 Systemische Manifestation

Bei einer systemischen Mastozytose liegt eine Mastzellinfiltration extrakutaner Organe mit oder ohne kutane Manifestation der Erkrankung vor. Sie tritt in 10% aller Mastozytosen auf (Abschnitt 4.2). Die Hautveränderungen entsprechen den beschriebenen kutanen Manifestationsformen.
In Übereinstimmung mit anderen Autoren (50,140) muß nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen insbesondere bei diffus-kutaner Mastozytose im Erwachsenenalter und Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) der Verdacht auf eine systemische Beteiligung geäußert werden (Abschnitt 4.5.2).

Eine extrakutane Mastzellinfiltration findet sich am häufigsten in Knochen, Knochenmark, Leber, Milz, Lymphknoten und Magen-Darmtrakt. Eine Mastzellinfiltration des Myocards (198, 203), der Nieren (130) und des Pankreas (28,130) wurde beschrieben. Bei der Mastzell-Leukämie liegt eine Ausschwemmung der Mastzellen in das periphere Blut vor. Bemerkenswert ist, daß die Organe mit dem größten Mastzellgehalt beim gesunden Individuum, wie z.B. Lunge, Uterus, Mammae und Zunge bei Patienten mit systemischer Mastozytose nicht pathologisch verändert sind (177).

4.3.1.2 Knochen

Röntgenologisch auffällige Knochenveränderungen stellen nach den pathologischen Myelogrammveränderungen den zweithäufigsten organpathologischen Befund bei systemischer Mastozytose dar. Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit (n=100) ließen sie sich in 79% (n=42) der Fälle mit systemischer Mastozytose (n=53) nachweisen. Ähnlich die Angaben von Sagher und Even Paz (177), die sie in 65% (n=46) der Patienten mit systemischer Mastozytose (n=71) beobachteten. Rodermund et al. (175) hingegen fanden pathologische Skelettveränderungen bei 10 von 36 (26%) Mastozytosepatienten. Letztgenannte Prozentangaben können nur bedingt mit den Prozentzahlen erstgenannter Studien verglichen werden: sie beziehen sich auf die Gesamtheit aller Mastozytosepatienten mit und ohne systemische Beteiligung. Im Gegensatz dazu sind die Angaben der beiden anderen Untersuchungen in Relation zur Gesamtheit der Patienten mit systemischer Mastozytose gesetzt.

Da eine Knochenbiopsie aus den röntgenologisch auffälligen Bezirken oft nicht möglich ist, warnen Rodermund et al. (175) davor, die Röntgenbefunde ausschließlich der Grunderkrankung zuzuordnen und als Generalisations- oder Malignitätszeichen zu bewerten. Eine engmaschige Kontrolle wird von ihnen empfohlen.

Auch Jänner (105) weist auf die "deutliche Instabilität", das heißt Zu- oder Abnahme der Skelettveränderungen hin, die sich "anläßlich einer Nachuntersuchung dieser Fälle" (bezogen auf die Studie von Sagher und Even-Paz 177) zeigte.

Bei den Röntgenbefunden handelt es sich um unspezifische, diffuse oder umschriebene Aufhellungen oder Verdichtungen der Knochenstruktur bevorzugt des Schädels, der Rippen, der Wirbelsäule, der Becken- und langen Röhrenknochen. Nach der vorliegenden Untersuchung und der Studie von Sagher und Even-

Paz (177) überwiegen bei systemischer Mastozytose diffuse Knochenstrukturveränderungen: Alle Patienten der hier durchgeführten Studie mit auffälligem Röntgenbefund (n=42) bei systemischer Mastozytose und 82% der Fälle von Sagher und Even-Paz mit Skelettbeteiligung zeigten diffuse Strukturveränderungen. Zirkumskripte Knochenläsionen lagen zusätzlich zu den diffusen in drei Fällen (8,49,113) des hier vorgestellten und als einziger Befund in 4 Fällen des von Sagher und Even-Paz (177) vorgestellten Patientenkollektives vor.

Im wesentlichen lassen sich röntgenologisch drei Arten von Strukturveränderungen beobachten (die in Klammern angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf die 53 Patienten mit systemischer Mastozytose der vorliegenden Studie): 1. eine Aufhellung, Verminderung (Osteoporose) (30%), 2. eine Verdichtung, Vermehrung (Osteosklerose) (32%) des Knochengewebes und 3. eine Kombination von beiden in Form einer feingranulären Zeichnung (34%) (Tabelle 18 und 25).

Die osteoporotischen Läsionen bei Mastozytose können durch mehrere Faktoren verursacht werden: Mastzellgranulome führen zu einer lokalen Verdrängung des Knochengewebes (74). Ein erhöhter Knochenabbau (99) wird durch die Osteoklasten stimulierende Wirkung bestimmter Mastzellmediatoren verursacht; diese läßt sich histologisch anhand vergrößerter Osteozytenlakunen nachweisen (64). Bekannt ist die Heparin induzierte Osteoporose, wie sie auch bei lange antikoagulierten Patienten beobachtet wird. Bezüglich des pathophysiologischen Mechanismus sei auf die einschlägige Literatur (191) verwiesen. In Erwägung gezogen werden muß weiterhin eine Osteomalazie infolge Malabsorption, die bei Mastozytose gehäuft auftritt (Abschnitt 4.3.1.2.6). Auch an eine iatrogen verursachte Osteoporose durch langzeitige Kortisonbehandlung der Mastozytose muß gedacht werden.

Die osteosklerotischen Strukturveränderungen entstehen unter anderem über die Vorstufe der Knochenmarkfibrose als Folge einer chronischen Entzündung. Diese wird hervorgerufen durch eine unkontrollierte Freisetzung von proteolytischen Enzymen aus den Mastzellen (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Das Nebeneinander von generalisiertem Knochenabbau und punktueller Knochenneubildung führt röntgenologisch zu einer feingranulären Zeichnung, der dritten Art der oben aufgezählten röntgenologisch sichtbaren Strukturveränderungen des Knochens bei systemischer Mastozytose.

Knochenveränderungen bei systemischer Mastozytose sind im Vergleich zu Hepatomegalie, Splenomegalie, Lymphadenopathie oder Blutbildveränderungen als prognostisch günstigerer pathologischer Organbefund zu werten. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv starben 19% (n=8) der Fälle mit pathologischem Röntgenbefund bei systemischer Mastozytose (n=42); diese 8 Erkrankten entsprechen 57% der Todesfälle bei systemischer Mastozytose (n=14) in der vorliegenden Arbeit. Sagher und Even Paz (177) berichten über einen letalen Krankheitsverlauf bei 28% (n=11) der Patienten mit diffusen Knochenveränderungen (n=40). Nach den genannten Autoren besitzt die diffuse Form gegenüber der zirkumskripten eine ungünstigere Prognose. Auf Grund der geringen Fallzahl konnte diese Aussage in der vorliegenden Studie nicht nachvollzogen werden. Die generell günstige Prognose röntgenologisch auffälliger Skelettveränderungen bei systemischer Mastozytose wird in der Literatur bestätigt (130,177). Bestrebungen, eine "Urticaria pigmentosa mit Skelettbeteiligung" (130) gegenüber der systemischen Mastozytose abzugrenzen konnten sich jedoch nicht durchsetzen.

4.3.1.2.2 Knochenmark

Eine systemische Mastozytose wird am häufigsten an Hand einer Mastzellvermehrung im Knochenmark diagnostiziert. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv wiesen 91% (n=48) der Fälle mit systemischer Mastozytose (n=53) einen pathologischen Knochenmarkbefund auf. In Tabelle 31 sind die Befunde zusammengefaßt. Ähnlich die Beobachtungen von Sagher und Even-Paz (177), die in 90% der Untersuchten mit systemischer Mastozytose eine Mastzellvermehrung im Knochenmark feststellten.

Bei der Beurteilung einer Mastzellvermehrung im Knochenmark müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden:

1. Der Normbereich für Mastzellen im Knochenmark gesunder Individuen ist nicht genau definiert. Nach den Angaben von Begemann (15) sowie Müller-Seifert (147) finden sich im normalen Myelogramm keine Mastzellen. Dem widersprechen die Ergebnisse anderer quantitativer Studien (siehe hierzu die Literaturübersicht bei Sagher und Even-Paz (177)), in denen jedoch zwischen gesunden und erkrankten Personen nicht differenziert wurde.

2. Ein falsch negativer Befund kann durch die Methode der Knochenmarkspunktion oder Aufbereitung des gewonnenen Gewebes verursacht werden. 5 der 48 Fälle (10%) mit pathologischem Myelogramm der vorliegenden Studie wiesen im Sternalmarkpunktat (Knochenaspiration) keine, im Präparat der Beckenkammbiopsie eine medulläre Mastzellinfiltration auf. Ähnliche Erfahrungen teilen Lennert (130), Sagher und Even-Paz (177) und Rodermund et al. (173) mit. Nach Sagher und Even-Paz (177) liegt die Ursache hierfür erstens in der Anordnung der Mastzellen in Haufen, die von der Aspirationsnadel nicht erfaßt werden und zweitens in der Anlagerung der Mastzellen an das umgebende Gewebe (Knochen, Endost), wodurch eine Aspiration der Mastzellen erschwert wird.

Tabelle 31

Wesentliche pathologische Knochenmarksbefunde bei systemischer Mastozytose und ihre Häufigkeit in der vorliegenden Studie

Befund	Fälle mit systemischer Mastozytose (n=53)					
	mit Beginn im Kindesalter (n=10; 100%)		mit Beginn im Erwachsenenalter (n=43; 100%)		Gesamt (n=53; 100%)	
Pathologischer Befund	6	60%	42	98%	48	91%
Mastzell-infiltrat	4	40%	42	98%	46	87%
"Atypische Mastzellen"	-	-	13	30%	13	25%
Myelofibrose/ Sklerose	1	10%	12	28%	13	25%
Eosinophilie	1	10%	5	12%	6	11%

Durch die Dekalzifizierungstechnik zur Aufbereitung der Knochenmarksstanze können die Mastzellgranula zerstört werden. Insbesondere unreife Mastzellgranula sind leicht zerstörbar und wasserlöslich (130). Begemann (15) empfiehlt daher eine Methakrylateinbettung des fixierten Knochens, die eine Entkalkung nicht erfordert.

3. Um einen falsch positiven Befund zu vermeiden, müssen andere Krankheiten, die mit einer Mastzellvermehrung im Knochenmark einhergehen können, ausgeschlossen werden. Dazu gehören nach Rodermund et al. (173): Prostatakarzinom, Mycosis fungoides, Erythrodermie, Retothelsarkom, Akrodermatitis chronica atrophicans, hyperergische Zustandsbilder, aregeneratorische sowie aplastische Anämien, Panmyelophthise, Myelofibrose- und Osteomyelosklerose-Syndrom, lymphatische Leukämie und Lymphogranulomatose.

Erstgenannte 6 Krankheitsbilder können bezüglich Ätiologie und Krankheitsbild klar von einem Mastozytose-Syndrom getrennt werden. Anders ist das bei den Entartungen des lymphatischen Systems und dem myeloproliferativen Syndrom, die gehäuft bei Mastozytose beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.3). Auf dem Hintergrund neuer Hypothesen über die Ontogenese der Mastzelle wird ein ursächlicher Zusammenhang der Krankheitsbilder diskutiert (127,132,154, 225; siehe Einleitung).

Die Mastzellen können bei systemischer Mastozytose im Knochenmark nur geringgradig - 2% - 5% der kernhaltigen Zellen - erhöht sein, oder das gesamte Knochenmark infiltrieren - 60% (47) - 90% (130) der kernhaltigen Zellen. Sie liegen einzeln oder in Zellhaufen zwischen den blutbildenden Zellen, perikapillär oder entlang der Knochentrabekel und des Endost.

Die Tatsache einer Mastzellvermehrung im Knochenmark bei systemischer Mastozytose läßt prognostisch keine Aussage über

die Gut- oder Bösartigkeit des Krankheitsbildes zu (130,131, 173,177). Erst eine ausgeprägte Mastzellinfiltration mit Verdrängung der blutbildenden Zellen oder das Vorkommen sogenannter Malignitätszeichen an der Einzelzelle (siehe S. 115) können unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufes als Hinweis auf eine maligne Verlaufsform gewertet werden. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv fanden sich in 13 von 46 (26%) Fällen mit Mastzellinfiltration des Knochenmarkes bei systemischer Mastozytose atypische und unreife Mastzellen. Von diesen 13 Patienten starben 9 (69%) innerhalb der ersten 3 Jahre nach Diagnosestellung. In der Gruppe der 33 anderen Erkrankten mit Mastzellvermehrung im Knochenmark hingegen starben 3 (9%) nach einer Krankheitsdauer von 6 bis 16 Jahren.

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Sagher und Even-Paz (177) fanden sich bei den Patienten der vorliegenden Studie neben einer Mastzellvermehrung folgende pathologische Veränderungen im Myelogramm: (Abschnitt 3.2.3.3.2 und 3.2.4.3.2) eine verminderte Erythropoese, eine myeloische Hyperplasie mit Linksverschiebung, eine Eosinophilie sowie eine Myelofibrose und Osteosklerose. Der prognostische Aussagewert der ersten 3 Befunde ist umstritten und nur im Gesamtbild zu beurteilen. Im Gegensatz dazu kann nach den vorliegenden Untersuchungen das Auftreten einer Mark-Myelofibrose und Osteomyelosklerose als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet werden: Von 12 Patienten mit Markfibrose starben 4 (33%). In 75% der Fälle waren Milz, Leber, Lymphknoten und Blutbild im Rahmen der systemischen Mastozytose pathologisch verändert. Auch Lennert (131) bezeichnet eine "rege Gitter- und Kollagenfaserbildung an den Orten der Mastzellproliferation" als den "pathologisch-anatomisch auffälligsten Befund" der "Mastzellretikulose", d.h. maligne generalisierte Mastozytose (131 S. 39). Die Markfibrose kann hervorgerufen werden durch die in den Mastzellgranula enthaltenen Proteasen und lysosomale Enzyme zur Gewebsregeneration, die bei unkontrollierter Freisetzung zur chronischen Entzündung und Fibrose führen (219). Sie

könnte aber auch zusammen mit der verminderten Erythropoese, der myeloischen Hyperplasie, Eosinophilie, dem Auftreten lymphoider Zellen (183,196) sowie der Mastzellvermehrung Ausdruck einer metaplastischen Gewebsneubildung bei (myelo-) proliferativen Erkrankungen sein (225). Die myeloische Hyperplasie und Eosinophilie ließe sich weiterhin durch die chemotaktische Wirkung bestimmter Mastzellmediatoren erklären (219). Als Ursache für die verminderte Erythropoese wäre eine gestörte Zellbildung infolge massiver Knochenmarksinfiltration mit Mastzellen oder Myelofibrose anzuführen. Fadem (68) diskutiert eine reaktive Knochenmarkshemmung durch das von den Mastzellen freigesetzte Heparin. Eine Monophagen-Erythrophagozytose wurde bei Mastozytose wiederholt beobachtet (148,177).

Zusammenfassend läßt sich zur Beurteilung der pathologischen Knochenmarksbefunde bei systemischer Mastozytose sagen:

1. Eine Mastzellvermehrung im Knochenmark findet sich sich in 90% der Patienten mit systemischer Mastozytose; sie hat prognostisch keine Aussagekraft.

2. Als prognostisch ungünstige Zeichen sind zu werten: atypische, unreife Mastzellen, eine Mastzellinfiltration von 60%-90% der kernhaltigen Zellen und eine Markfibrose.

4.3.1.2.3 Blutbild

Tabelle 32 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die häufigsten pathologischen Veränderungen des Hämatogrammes in der vorliegenden Studie sowie im Vergleich dazu über die Ergebnisse von Sagher und Even-Paz (177). Die als unspezifisch zu bezeichnenden Störungen traten in 66% (n=35) beziehungsweise in 62% (n=44) der Fälle mit systemischer Mastozytose (n=53) auf und betrafen alle blutbildenden

Tabelle 32

Pathologische Blutbildbefunde bei systemischer Mastozytose

Befund	Vorliegende Untersuchung						Studie von Sagher und Even-Paz (177)	
	SMK		SME		Gesamt			
	n=10;	100%	n=43;	100%	n=53;	100%	n=71;	100%
Pathologischer Befund (gesamt)	6	60%	29	67%	35	66%	44	62%
Anämie	6	60%	25	58%	31	59%	30	42%
Thrombozytopenie	3	30%	19	44%	22	42%	15	21%
Gerinnungsstörung	5	50%	8	19%	13	37%	15	21%
Thrombozytose			1	2%	1	2%	-	-
Leukozytose	1	10%	8	19%	9	17%	13	18%
Leukozytopenie	1	10%	3	7%	4	8%	9	13%
Lymphozytose	1	10%	2	5%	3	6%	2	3%
Lymphopenie	-	-	5	12%	5	9%	-	-
Neutrophilie	1	10%	1	2%	2	4%	-	-
Neutropenie	-	-	7	16%	7	13%	-	-
Eosinophilie	3	30%	8	19%	11	21%	8	12%
Monozytose	-	-	5	12%	5	9%	5	7%

SMK: Systemische Mastozytose mit Beginn im Kindesalter
SME: Systemische Mastozytose mit Beginn im Erwachsenenalter

Zellsysteme. Eine für die systemische Mastozytose typische Konstellation des peripheren Blutbildes gibt es nicht. Bei einem Vergleich der beiden Untersuchungsserien (Tabelle 32) fällt auf, daß Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytose die drei häufigsten Befunde darstellen. Der Häufigkeit nach folgen Eosinophilie und Monozytose.

Zu den Veränderungen im einzelnen:
In Übereinstimmung mit Sagher und Even-Paz (177) ist nach der vorliegenden Arbeit die häufigste Störung des Hämatogrammes eine Anämie (59%). Es treten normo-, hyper- und hypochrome sowie mikro- und makrozytäre Anämien auf. Therapieresistenz und Fortschreiten der Anämie weisen nach Sagher und Even-Paz auf einen ungünstigen Verlauf hin. Die ungünstige Prognose ergibt sich weiterhin aus der Tatsache, daß in den meisten Fällen - 93% (n=29) der anämischen Patienten der vorliegenden Studie - zusätzliche Störungen der Hämatopoese auftreten: die leukozytäre Reihe war in 77% (n=24), die megakaryozytäre in 68% (n=21) der Untersuchten der vorliegenden Arbeit zusätzlich betroffen. Wie Tabelle 33 zu entnehmen ist, weisen bei systemischer Mastozytose anämische Patienten gegenüber Erkrankten ohne Blutbildveränderungen eine wesentlich höhere Organbeteiligung von Leber, Milz und Lymphknoten im Rahmen der Grunderkrankung auf. Ein letaler Ausgang der systemischen Mastozytose wurde in 39% (n=12) der hier vorgestellten Fälle (n=31) und in 48% der von Sagher und Even-Paz (177) zusammengefaßten Fälle mit Anämie bei systemischer Mastozytose verzeichnet. Die obengenannten 12 Krankheitsfälle mit letalem Ausgang entsprechen 86% der Todesfälle bei systemischer Mastozytose in der vorliegenden Untersuchung.

Das Auftreten einer Thrombozytopenie bei systemischer Mastozytose ist prognostisch ähnlich zu bewerten wie das Vorkommen einer Anämie: 96% (n=21) der Erkrankten mit Thrombozytopenie (n=22) des hier vorgestellten Patientenkollektives waren anämisch. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang die

Tabelle 33

Organbeteiligung bei systemischer Mastozytose in der vorliegenden Studie

a. Patienten ohne pathologische Blutbildveränderungen

Organ	Fallzahl SMK n=4;	100%	SME n=14;	100%	Gesamt n=18;	100%
Knochen	3	75%	11	79%	14	77%
Knochenmark	3	75%	14	100%	17	94%
Leber	2	50%	3	21%	5	28%
Milz	2	50%	3	21%	5	28%
Lymphknoten	1	25%	-		1	6%
Todesfälle			1	7%	1	6%

b. Patienten mit Anämie

Organ	Fallzahl SMK n=6;	100%	SME n=25;	100%	Gesamt n=31;	100%
Knochen	6	100%	16	64%	22	71%
Knochenmark	3	50%	24	96%	27	87%
Leber	6	100%	21	84%	27	87%
Milz	3	50%	23	92%	26	84%
Lymphknoten	5	83%	20	80%	25	81%
Todesfälle	2	33%	10	40%	12	39%

SMK: Systemische Mastozytose mit Beginn im Kindesalter
SME: Systemische Mastozytose mit Beginn im Erwachsenenalter

Parallele zu den Leukosen. Bei diesen gelten als gesicherte Faktoren für eine günstigere Prognose: "Alter unter 50 Jahren, Thrombozyten bei Diagnosestellung über 10^5 /Mikroliter, Hämoglobin bei Diagnosestellung über 12 g%. Demgegenüber ist eine ungünstigere Prognose bei Umkehrung obiger Faktoren sowie zusätzlicher Milz- und Lebervergrößerung ... zu erwarten..." (201 S. 453). Eine weitere Parallele zu den Leukosen, die als Hinweis auf eine Störung im Knochenmark-Stammzellbereich bei Mastozytose gedeutet werden könnte, besteht in der Konstellation von Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytose (mit Linksverschiebung). Die Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl ist nach den vorliegenden Untersuchungen (Tabelle 32) der dritt-häufigste pathologische Befund des peripheren Blutbildes. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv wiesen alle Fälle mit Leukozytose zusätzlich andere Störungen der Hämatopoese wie Anämie oder Thrombozytopenie auf. Werte zwischen 10 000 und 46 000 Leukozyten pro mm^3 mit einer Häufung um 20 000 pro mm^3 werden beobachtet. Unter der relativen Verteilungsstörung der Leukozyten fällt der hohe Prozentsatz an Eosinophilie (21%) und Monozytose (9%) auf. Die Eosinophilie kann bis zu 65% Relativ-Prozent (177), die Monozytose bis zu 45% (183) Relativ-Prozent der leukozytären Zellreihen erreichen. Yam et al. (225) führen die Mastozytose bei der Differentialdiagnose der Eosinophilie auf. Im Vergleich zur Eosinophilie ist eine Monozytose bei Mastozytose seltener und als prognostisch ungünstigeres Zeichen zu werten: Zwei der fünf hier erfaßten Patienten entwickelten eine Mastzell-Leukämie, darunter einer mit letalem Ausgang innerhalb von einem Jahr nach Diagnosestellung. Bestätigt wird diese Aussage durch die Ergebnisse von Sagher und Even-Paz (177). Alle von ihnen vorgestellten Mastozytosepatienten mit Monozytose starben, einer an einer Mastzell-Leukämie. Auf die mögliche Beziehung der Mastozytose zu den proliferativen Erkrankungen des myelomonozytären und lymphatischen Zellsystems wird auf S. 148 eingegangen.

Der Pathomechanismus der Blutbildveränderungen bei systemischer Mastozytose ist ungeklärt. Es werden mehrere Theorien diskutiert:

1. Die Veränderungen könnten im Rahmen der systemischen Mastzellproliferation entweder durch mechanische Verdrängung oder Störungen der humoralen oder alimentären Regulation der Hämatopoese verursacht werden. Anhaltspunkte für eine mechanische Irritation bieten die beobachteten Knochenmarksinfiltrationen mit Mastzellen oder Myelofibrose sowie die festgestellten extramedullären Blutbildungsherde in Leber, Milz und Lymphknoten. Bekannt ist weiterhin die Plättchen - aggregierende und -sequestrierende, sowie die chemotaktische und chemokinetische Wirkung von Mastzellmediatoren auf Eosinophilie und Neutrophilie (219,225). Eine unkontrollierte (?) Freisetzung dieser Stoffe sowie eines hypothetischen Faktors mit Granulopoese-induzierender Wirkung (225) wäre eine Erklärungsmöglichkeit für eine humorale Regulationsstörung der Hämatopoese im Rahmen einer systemischen Mastozytose. Auf eine alimentäre Regulationsstörung weisen unter anderem die beobachteten megaloblastären Zellreifungsstörungen hin (S.90).

2. Es könnten systemische Mastzellinfiltration und Störung aller drei blutbildenden Zellsysteme bei Mastozytose zusammen Ausdruck eines autonomen Proliferationsprozesses multifaktorieller Genese auf Stammzellebene im Knochenmark sein. Begründet wird diese Theorie erstens mit einer möglichen Beziehung der Mastzelle zur hämatopoetischen Knochenmarkstammzelle (Einleitung) und zweitens durch wiederholte Mitteilungen über das Auftreten von Mastzell-Leukämien und malignen Entartungen sowohl des myelomonozytären als auch des lymphatischen Zellsystems bei Mastozytose (Literaturübersichten 50,88,130,148,177). In Tabelle 34 sind die bisher beschriebenen Entartungen sowie deren Häufigkeit in der vorliegenden Studie und in der Untersuchung von Sagher und Even-Paz (177) aufgeführt. Ob die genannten Erkrankungen über

Tabelle 34

Leukämien und andere maligne Entartungen der Blutbildenden Zellsysteme bei systemischer Mastozytose

Befund	Vorliegende Untersuchung (n=53 ; 100 %)	Studie von Sagher und Even-Paz (177) (n=71 ; 100 %)	Weitere Literaturangaben*
Mastzell-Leukämie	5	6	
Monozyten-Leukämie		1	52
Myeloproliferativ:			
CML		1	43
OMS		2	
PCV	1	1	59,94
Lymphoproliferativ:			43
Cll			86,154
All	1		76
"Retikulumzell-Sarkom"		1	
Lymphoblastisches T-Zell Lymphom M. Waldenström			(Kasuistik-Einleitung)
M. Hodgkin		1	43
Akute Hämozytoblastische Leukämie		1	

* Fallberichte sind weder in der vorliegenden noch in der Studie von Sagher und Even-Paz (177) erfaßt, oder berichten über maligne Entartungen bei ausschließlich kutaner Mastozytose.

die zufallsbedingte Koinzidenz hinaus gehäuft bei Mastozytose auftreten, ist bisher in der Literatur statistisch nicht belegt worden. Bezüglich der Praevalenz und Inzidenz von Mastozytose und Leukämie eines Patientenkollektives liegen nur Schätzungen vor. Begemann (15) gibt die Morbidität von Leukämien in der Gesamtbevölkerung mit 40 bis 50 pro Million (pro Jahr) an. Die Mastzell-Leukämien ausgeschlossen, finden sich nach Tabelle 34 10 Fälle von maligner Entartung der hämatopoetischen Zellsysteme bei insgesamt 124 Patienten mit systemischer Mastozytose. Daraus läßt sich errechnen, daß im Vergleich zu einem Normalkollektiv das Leukämie-Risiko bei den hier erwähnten 124 Fällen um das 2000-fache erhöht ist. Auch unter Berücksichtigung der in einer Literaturzusammenfassung durchgeführten Selektion der Krankheitsfälle ist nach vorsichtiger Interpretation dieser Schätzungen eine pathogenetische Beziehung beider Erkrankungsgruppen wahrscheinlich. In diesem Zusammenhang sei auf folgende weitere Parallelen (siehe auch S.145) bezüglich Krankheitsverlauf und Epidemiologie von Mastozytose und Leukämien hingewiesen:

1. Männer erkranken häufiger als Frauen. 2. Die Altersverteilung beider Erkrankungsgruppen ergibt ein zweigipfeliges Muster mit einer Häufung im frühen Kindesalter und späteren Erwachsenenalter. 3. Familiäre Häufungen und Zwillingsbeobachtungen liegen in beiden Gruppen vor. 4. Chronische und akute Verlaufsformen werden beobachtet; letztgenannte können als Komplikation der erstgenannten oder allein auftreten.

Andererseits ist die kutane Mastozytose als gutartiges Krankheitsbild bekannt (Abschnitt 4.5) und daher fraglich, inwieweit hier eine primär maligne Entartung der hämatopoetischen Stammzelle als Ätiologie angenommen werden darf. Das Modell der normalen Stammzellfunktion sowie deren leukämischen Dysfunktion nach Seidel (Zitat nach Theml et al. (201)) würde jedoch dafür eine Erklärung bieten. Hiernach ist: 1. eine unbefallene Resthämatopoese nicht auszuschließen, 2. kann der

Übergang zwischen Schädigung der Stammzelle und Manifestation der Leukose lange dauern oder ausbleiben und 3. weisen die Untersuchungsergebnisse von Sachs et al. (Zitat nach Theml et al. (201)) darauf hin, daß in vitro zum Teil leukämische Differenzierungsstörungen überwunden werden können.

Zusammenfassend liegt nach dem Gesagten ein Kausalzusammenhang zwischen Mastozytose und Entartungen der myelomonozytären und lymphatischen Zellreihe aller Wahrscheinlichkeit nach vor, der endgültige Beweis steht jedoch noch aus.

4.3.1.2.4 Leber-Milz

In Tabelle 35 sind die wesentlichen pathologischen Befunde von Leber, Milz und Lymphknoten bei systemischer Mastozytose sowie ihre Häufigkeit in der vorliegenden Studie zusammengefaßt und den Ergebnissen von Sagher und Even-Paz (177) gegenübergestellt. Die prozentuale Häufigkeit von Leber- und Milzbeteiligung stimmt in beiden Untersuchungsserien weitgehend überein. Rodermund et al. (172) erhoben szintigraphisch in 22 von 36 Fällen (61%) mit Mastozytose einen pathologischen Organbefund. Im Gegensatz zu den erstgenannten Arbeiten berichten sie über eine Hepatomegalie bei 9 (25%) - im Vergleich zu 61% und 66% - der Untersuchten. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß sich die in Tabelle 35 aufgeführten prozentualen Zahlenangaben der vorliegenden Untersuchung und der Studie von Sagher und Even-Paz (177) auf die Gesamtheit der Patienten mit nachgewiesener systemischer Mastozytose beziehen. Die Werte von Rodermund et al. (172) hingegen beziehen sich auf die Gesamtheit der Mastozytosepatienten mit oder ohne nachgewiesener systemischer Beteiligung. Würde in dem hier untersuchten Patientenkollektiv die Häufigkeit von Leber- und Milzvergrößerung in Relation zu allen Mastozytoseerkrankten gesetzt werden, ergäben sich vergleichbare Zahlenwerte: Hepatomegalie 35% und Splenomegalie 31%. Die geringgradig höheren Werte in der vorliegenden Untersuchung können durch die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und Patientenkollektive bedingt sein. Die durch Perkussion und Palpation gewonnenen Angaben über Organgrößen sind ungenauer als die szintigraphisch ermittelten. Weiterhin handelt es sich bei den erstgenannten beiden Arbeiten im Gegensatz zu den Untersuchungen von Rodermund et al. (172) um Literaturzusammenfassungen mit dem bekannten Nachteil der Selektion klinisch eindrucksvoller und interessanter Fälle. Die Werte der vorliegenden Studie sowie die bei Sagher und Even-Paz (177) könnten dementsprechend zu hoch angesetzt sein.

Tabelle 35

Wesentliche pathologische Befunde von Leber, Milz und Lymphknoten bei systemischer Mastozytose

Organ	Organbefund	Ergebnisse der vorliegenden Studie SM-K (n=10; 100%)	SM-E (n=43; 100%)	Gesamt (n=53; 100%)	Ergebnisse von Sagher und Even-Paz (177) (n=71; 100%)
Leber	Patholog.Befund	n=9; 90%	n=6; 60%	n=35; 66%	72%
	Vergrößerung	9 90%	24 56%	33 62%	69%
	Mastzellinfiltration	5 50%	18 42%	23 43%	38%
	Fibrose	2 20%	5 12%	7 13%	13%
	(Biopsie)	6 60%	22 51%	28 53%	
Milz	Patholog.Befund	n=6; 60%	n=29; 67%	n=35; 66%	62%
	Vergößerung	6 60%	29 67%	35 66%	61%
	Mastzellinfiltration	-	13 30%	13 25%	32%
	Fibrose	-	2 5%	2 4%	4%
	(Biopsie)	-	15 35%	15 28%	
Lymph-knoten	Patholog.Befund	n=6; 60%	n=21; 49%	n=27; 51%	38%
	Vergrößerung	6 60%	21 49%	27 51%	38%
	Mastzellinfiltrat	2 20%	17 40%	19 36%	34%
	Fibrose	- -	- -	-	
	(Biopsie)	2 20%	18 42%	20 38%	

Erklärung: SM-K: Systemische Mastozytose mit Beginn im Kindesalter
SM-E: Systemische Mastozytose mit Beginn im Erwachsenenalter

Das Ausmaß der Hepatosplenomegalie variiert stark; die Organe können geringgradig vergrößert sein oder bis in das Becken reichen. Der Palpationsbefund ergibt eine feste, glatte Oberfläche mit oder ohne Druckdolenz. Die Hepatosplenomegalie kann Folge einer Mastzellinfiltration (siehe Tabelle 35), einer lokalen Bindegewebsvermehrung und Veränderung des Retikulo-Endothelialen Systems sowie einer extramedullären Blutbildung sein (siehe S. 101). Die Splenomegalie ließe sich weiterhin durch eine portale Hypertonie infolge fibrotischer und szirrhotischer Leberparenchymveränderungen erklären. Die fibrotischen Veränderungen - nach Lennert (130) ein wesentliches morphologisches Zeichen einer generalisierten Mastozytose - finden sich bevorzugt in den Portalfeldern der Leber, sowie geringgradig auch in der Milz (siehe Tabelle 35). Pathogenetisch wird eine lokale Freisetzung von Mastzellmediatoren diskutiert (219), die zur chronischen Entzündung und zur Aktivierung von Fibroblasten führt. Hierfür spricht die Lokalisation der Mastzellinfiltrate in den Portalfeldern, sowie die dort beobachteten Entzündungszeichen (siehe S. 101 ff). In der normalen humanen Leber und Milz finden sich keine oder nur vereinzelt Mastzellen (siehe hierzu auch die Literatur-Übersicht bei Sagher und Even Paz (177)).

Rodermund et al. (172) stellten szintigraphisch in 58% der Mastozytosepatienten (n=21) als uncharakteristische Leberparenchymalterationen zu deutende Befunde fest. Diese äußerten sich in einer atypischen Konfiguration mit Vergrößerung des linken Leberlappens, einem inhomogenen Speichermuster sowie einer vermehrten Kolloidspeicherung in der Milz. Die histologische Untersuchung - bei 8 der szintigraphisch auffälligen Patienten durchgeführt - ergab ebenfalls eine uncharakteristische Leberparenchymveränderung mit "Zytoplasmaauflockerung und Polymorphie der Hepatozyten sowie Aktivierung der Sternzellen..." (172). Mastzellinfiltrate wurden in keinem der Fälle nachgewiesen. Hierzu ist zu bemerken, daß die histologischen Untersuchungen in der Studie von Rodermund et al. (172) an Hämatoxilin-Eosin gefärbten Präparaten vorgenommen wurden. Diese

sind zur Beurteilung eventuell vorhandener Mastzellansammlungen schlechter geeignet als Präparate mit Spezialfärbungen wie Giemsa, Toluidinblau oder Naphtol-AS-D-Chloracetat Esterase.
Die von Rodermund et al. (172) mitgeteilten szintigraphischen Veränderungen zählen zu den für Leberzirrhose und Leberfibrose charakteristischen szintigraphischen Befunden (17,80). Nach Geslien et al. (80) besitzt die Leber-Milz-Szintigraphie für Leberzirrhose und in geringerem Ausmaß für die Leberfibrose eine hohe Sensitivität (83%) und Spezifität. Auch Biersack et al. (17) beurteilen die Szintigraphie "als empfindlichen Indikator für diskrete Leberaffektionen. Es stellt sich daher die Frage, ob nicht die von Rodermund et al. (172) beobachteten "uncharakteristischen Leberparenchymveränderungen" als Frühstadium der bei systemischer Mastozytose gehäuft nachgewiesenen Leberfibrose (siehe Tabelle 35) zu interpretieren sind. Es bleibt abzuwarten, ob nicht die Leber-Milz-Szintigraphie eine geeignete Untersuchungsmethode zur Frühdiagnostik systemischer Veränderungen darstellt. Weitere Studien und Verlaufskontrollen des histologisch szintigraphischen Korrelates bei Mastozytosepatienten sind zur Klärung erforderlich.

Nach der vorliegenden Studie sowie den Beobachtungen von Sagher und Even-Paz (177) ist eine Hepatosplenomegalie als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten. Von den Erkrankten des hier vorgestellten Patientenkollektives mit Hepatosplenomegalie (n=30) starben 40% (n=12); Sagher und Even-Paz (177) geben in diesem Zusammenhang 50% der Fälle an. Andererseits konnten in beiden Studien bei allen Patienten mit letalem Krankheitsverlauf eine Vergrößerung eines oder beider Organe festgestellt werden.

4.3.1.2.5 Lymphknoten

Wie Tabelle 35 zu entnehmen ist, stimmt die prozentuale Häufigkeit der Lymphknotenbeteiligung in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv (51%) annähernd mit der in den Untersuchungen von Sagher und Even-Paz (177) ermittelten (46%) überein. Nach Meinung der genannten Autoren liegt der angegebene Wert unter der tatsächlichen Häufigkeit der Lymphknotenbeteiligung bei systemischer Mastozytose, da die veröffentlichen Kasuistiken oft nur unzureichende Angaben über den Lymphknotenstatus enthielten und eine geringgradige Vergrößerung der peripheren Nodi lymphatici oft vernachlässigt werde.

Es können nur wenige Lymphknoten befallen sein oder eine generalisierte Lymphadenopathie vorliegen. Eine Praedilektion bestimmter Lymphknotenregionen wurde in der vorliegenden Studie nicht beobachtet. Im Gegensatz dazu stellte Little (136,137) einen bevorzugten Befall der nuchalen und Lennert (130) einen der abdominalen Lymphknoten fest. Hierbei handelt es sich um klinische Erfahrungen, die statistisch nicht belegt sind.

Der Palpationsbefund ergibt feste, indolente, verschiebliche Lymphknoten. Das Ausmaß der Lymphknotenvergrößerung schwankt. Ursächlich sind parallel zur Hepatosplenomegalie Mastzellinfiltrationen sowie lokale Entzündungsherde anzuführen. Little (137) diskutierte schon 1905 auf Grund der Lymphadenopathie eine Zuordnung der Urticaria pigmentosa zu den Hämoblastosen. Hierauf wurde bereits im Abschnitt 4.3.1.2.3 eingegangen. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv wiesen 26 von 27 Fällen (96%) mit Lymphadenopathie bei systemischer Mastozytose eine Vergrößerung der Milz oder Leber auf. Entsprechende Beobachtungen teilen Sagher und Even-Paz (177) mit. In Übereinstimmung mit den genannten Autoren läßt sich

hieraus folgern, daß eine Lymphadenopathie bei systemischer Mastozytose auf eine ausgedehnte Beteiligung innerer Organe hinweist. Aus dem Gesagten ergibt sich der ungünstige prognostische Wert einer Lymphknotenbeteiligung bei systemischer Mastozytose.

4.3.1.2.6 Magen-Darm-Trakt

Gastrointestinale Symptome traten in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv in 30% (n=30) aller Mastozytosepatienten auf, darunter 10% (n=5) aller Patienten mit ausschließlich kutaner Mastozytose (n=47) und 47% (n=25) aller Patienten mit systemischer Mastozytose (n=53). Entsprechend fanden Demis et al. (55) gastroenteritische Beschwerden in 24% (n=22) aller Mastozytoseerkrankten (n=90).

Als Ursache der Maldigestion und Malabsorption bei systemischer Mastozytose werden die Mastzellinfiltration der Darmwand sowie eine humoral durch bestimmte Mastzellmediatoren hervorgerufene Störung der Darmmotilität diskutiert.

Über eine Mastzellinfiltration der Magen-Darmwand - bevorzugt der Lamina propria mucosae - wurde in 44 % (n=11) der Fälle mit gastroenteritischen Beschwerden bei systemischer Mastozytose (n=25) der vorliegenden Literaturzusammenfassung berichtet. Entsprechend gelang Rodermund et al. (173) in 2 von 6 Patienten (33%) ein positiver Mastzellnachweis. (Bezüglich der Prognose dieses Befundes siehe S. 158). Die Mastzellmediatoren Histamin und Prostaglandine bewirken unter anderem eine Kontraktion der glatten Muskulatur und eine perivasale Ödembildung. Für eine humoral vermittelte, das heißt durch eine erhöhte Konzentration des zirkulierenden Serumhistamines hervorgerufene Motilitätsstörung des Darmes als Ursache der gastroenteritischen Beschwerden würde die nachgewiesene Er-

höhung der Serum-Urinhistaminkonzentration bei 37% (n=11) der Mastozytosepatienten mit Magen-Darm-Symptomen (n=30) in der vorliegenden Studie sprechen. Auch das Auftreten von Histamin-induzierter Flush-Symptomatik bei 19 (63%) der genannten 30 Patienten könnte in diesem Sinne gewertet werden. Demgegenüber widerlegen Mitteilungen über erhöhte Histaminkonzentrationen im Serum beziehungsweise im Urin von Mastozytosepatienten ohne gastrointestinale Symptome (77), sowie über normale Histaminkonzentrationen im Serum beziehungsweise Urin von Mastozytosepatienten mit gastrointestinalen Symptomen (1,4,79,197) eine strenge kausalpathogenetische Beziehung von Histaminserumspiegel und gastrointestinaler Symptomatik. Feldmann und Heuberg (70) berichten über einen Fall mit Hyperhistaminämie, Steatorrhoe und erhöhter basaler Säuresekretionsrate bei systemischer Mastozytose; in diesem konnte durch eine Therapie mit dem H_2-Rezeptoren-Antagonist Metiamid die Hyperhistaminämie, die erhöhte basale Sekretionsrate, nicht aber die Steatorrhoe behoben werden. Ammann et al. (4) führen die Motilitätsstörungen nicht auf eine generalisierte Hyperhistaminämie sondern auf eine lokal erhöhte Gewebshistaminkonzentration zurück. Sie stützen ihre Aussage auf eine nachgewiesene hohe Gewebshistaminkonzentration bei normaler Serumhistaminkonzentration bei Mastozytosepatienten mit gastroenteritischen Beschwerden.

Kausalpathogenetisch ungeklärt ist das gehäufte Auftreten von Magen-Darmulzera bei Mastozytosepatienten (16). In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv wiesen 21% (n=11) der Fälle mit systemischer Mastozytose (n=53) Magen-Darmulzera auf. In der Studie von Sagher und Even-Paz (177) liegt der Prozentsatz bei 10% (n=7 von n=71). Hypothetisch soll Histamin über H_2-Rezeptoren die Magensäureproduktion und - sekretion stimulieren. Der Nachweis einer erhöhten Serum-Urinhistaminkonzentration in 46% (n=5) der Ulkuskranken (n=11) bei systemischer Mastozytose der vorliegenden Arbeit sowie die

erhöhte basale Säuresekretionsrate bei einem dieser Patienten stützen diese These. Gegen den genannten Pathomechanismus sprechen die Mitteilungen über eine normale und verminderte Basale Säuresekretionsrate bei Patienten mit peptischen Ulzera und Mastozytose (4,157,171). Keller und Roth (115) erzielten bei einem Mastozytosepatienten mit Magen-Darmulzera, Hyperchlorhydrie und Hyperhistaminämie durch die Gabe des Histidin-Decarboxylase Hemmers Brocresin einen signifikanten Abfall der Histaminsekretion im Urin, aber keinen Abfall der Basalen Säuresekretionsrate.

Als charakteristische Röntgenbefunde des Magen-Darm-Traktes bei systemischer Mastozytose sind zu nennen:
eine diffuse Verdickung der Schleimhautfalten und multiple noduläre Füllungsdefekte in der Magen-Brei-Passage (39,73,106, 167,185). Inwieweit diese Veränderungen Ausdruck einer diffusen oder granulomatösen Mastzellinfiltration, einer urtikariellen Reaktion der Schleimhaut oder einer diffusen Bindegewebsvermehrung sind, ist unklar. In der vorliegenden Arbeit fanden sich derartige Röntgenbefunde in 15% (n=8) der Fälle mit systemischer Mastozytose (n=53). Sagher und Even-Paz (177) stellten "abnormal mucosal patterns" bei 7% (n=5) der Patienten mit nachgewiesener systemischer Mastozytose (n=71) fest. Die Zahlenangaben sind wegen der unterschiedlichen Definitionen nur bedingt vergleichbar.

Die Beteiligung des Magen-Darm-Traktes bei systemischer Mastozytose besitzt nach der vorliegenden Untersuchung eine schlechtere Prognose als der Befall von Knochenmark und Knochen und eine bessere Prognose als der Befall von Leber, Milz, Lymphknoten und Blutbild. Die Aussagekraft der gastrointestinalen Symptome bezüglich der Prognose ist hierbei geringer einzuschätzen als die einer nachgewiesenen Mastzellinfiltration. Gastroenteritische Beschwerden treten auch bei ausschließlich kutaner Mastozytose als Folge einer humoral durch zirkulierende Mastzellmediatoren hervorgerufenen Darmmotilitätsstörung auf. Sie finden sich jedoch bei syste-

mischer Mastozytose circa 5 mal häufiger als bei ausschließlich kutaner Mastozytose (siehe S. 155). Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Demis und Brown (54), nach denen eine generalisierte, stark ausgeprägte Flush-Symptomatik mit Beteiligung des Kardio-vaskulären, Bronchial- und Gastrointestinalen Systems auf eine systemische Beteiligung bei Mastozytose hinweist.

Von 13 Patienten der vorliegenden Studie mit einer nachgewiesenen Mastzellinfiltration des Magen-Darm-Traktes bei systemischer Mastozytose starben 7 (54%); diese 7 Fälle entsprechen 50% der Todesfälle bei systemischer Mastozytose in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv.

4.3.2 "Flush"-Symptomatik

Die durch die Mastzellproliferation bedingten Veränderungen an Haut und inneren Organen verlaufen bei der Hälfte (55,157) bis zu zwei Drittel (55,177) (Tabelle 36) der Mastozytosepatienten symptomlos. In den weiteren Fällen traten klinisch eindrucksvolle Lokal- und Allgemeinsymptome von seiten des Herz-Kreislaufes, der Lunge und des Magen-Darm-Traktes auf. Eine zusammenfassende Übersicht über die Symptome sowie ihre Häufigkeit in der vorliegenden Studie gibt Tabelle 36. Die Symptome werden durch die pharmakodynamische Wirkung freigesetzter Mastzellmediatoren - insbesondere Histamin, Heparin, SRS-A und Prostaglandine (ausführliche Übersicht bei Soter und Austeen (194) sowie bei Wassermann (219)) - verursacht und sind Zeichen der "funktionellen Aktivität der Mastzellproliferationen" (21). Entsprechend unterscheiden Demis und Brown (54) eine funktionelle von einer nicht funktionellen Mastozytose.

Eine gegenüber der Norm erhöhte Histamin- und Heparinkonzentration konnte im Serum (31), Urin (53,55), Hautgewebe (65,141)

Tabelle 36

Durch Mastzellmediatoren hervorgerufene Symptome bei Mastozytose und ihre Häufigkeit in der vorliegenden Studie

Symptom	Fallzahl Gesamt n=100 100%	KMK n=31; 100%		KME n=16; 100%		K-Gesamt n=47; 100%		SMK n=10; 100%		SME n=43; 100%		S-Gesamt n=53; 100%	
Haut:													
Pruritus	37	13	42%	8	50%	21	45%	6	60%	10	23%	16	30%
urtikarieller Dermographismus	50	23	74%	6	38%	29	62%	6	60%	15	35%	21	40%
Blasenbildung	14	10	32%	-	-	10	21%	4	40%	-	-	4	8%
Flush	32	3	10%	6	38%	9	19%	6	60%	17	40%	23	43%
Kardio-vasculär:													
Schock	2	1		-		1		-		1		1	
Hypotonie	3	2		1		3		-		-		-	
Tachykardie	5	2		1		3		-		2		2	
Palpitationen	5	-		-		-		-		5		-	
Schwäche	4	-		-		-		-		4		-	
Tinnitus	1	-		-		-		-		1		1	
Hyperhidrosis	3			1		1		1		1		2	
Synkope	6	1		2		3		-		3		3	
Amaurose	1	-		-		-		-		1		1	
Kopfschmerzen	10	1		4		5		1		4		5	
Gastrointestinal:													
Appetitverlust													
Übelkeit	13	3		2		5		2		6		8	
Erbrechen	12	1		1		2		4		6		10	
Diarrhoe	25	3		2		5		3		17		20	
Tenesmen	1	-		-		-		-		1		1	
Bronchial:													
Bronchospasmus													
Ruhedyspnoe	5	-		1		1		-		4		4	
periphere Zyanose	2	2		-		2		-		-		-	
Schleimhäute:													
Epistaxis	5	-		-		-		-		5		5	
Rhinitis	5	1		1		2		-		3		3	
Konjunktivale Injektion	2	1		-		1		-		1		1	
Fieber	3	-		-		-		-		3		3	
Gewichtsabnahme	8	-		-		-		-		8		8	

KMK: Kutane Mastozytose mit Beginn im Kindesalter
SMK: Systemische Mastozytose mit Beginn im Kindesalter
KME: Kutane Mastozytose mit Beginn im Erwachsenenalter
SME: Systemische Mastozytose mit Beginn im Erwachsenenalter

und Blasenflüssigkeit (88,222) bei Mastozytosepatienten indirekt oder direkt bestimmt werden. Bei dieser Erhöhung handelt es sich nach den Untersuchungen von Demis und Brown (54) um eine Überproduktion infolge der generalisierten Mastzellvermehrung. Hierfür sprechen folgende Tatsachen: Erstens korreliert die Mastzellzahl streng mit der Histamin- und Heparinkonzentration in gesundem und pathologisch veränderten Gewebe (163,164,165). Zweitens ist die Histidin - Decarboxylaseaktivität in erkranktem Hautgewebe von Mastozytosepatienten um das 10-fache gegenüber der Norm gesteigert (54). Drittens wurde eine Abbausperre im Histidin- und Histaminstoffwechsel bei Mastozytosepatienten experimentell ausgeschlossen (53,54).

Auch erhöhte Spiegel von Prostaglandin D_2 wurden bei Patienten mit systemischer Mastozytose nachgewiesen (168). Es besitzt dem Histamin ähnliche vasodilatatorische und bronchokonstriktorische Wirkungen.

Die Freisetzung der Mastzellmediatoren erfolgt über immunologische (Typ I Reaktion)(114) und nichtimmunologische Stimula. In Tabelle 37 (modifiziert nach Goerz und Merk (83) sowie Parker und Odland (157)) sind nichtimmunologische Histaminliberatoren, die bei Mastozytosepatienten schwere Allgemeinreaktionen bishin zum anaphylaktischen Schock auslösen können, zusammengefaßt.
Bei gesunden Individuen wird die Degranulation der Mastzellen und damit die Freisetzung der Mastzellmediatoren über intrazelluläre Konzentrationen von c-AMP und c-GMP (30,60,111,157, 219) gesteuert. Eine Erhöhung von c-AMP hemmt die Degranulation.
Erstgenannte wird erreicht
1. über Stimulierung der Adenylat-zyklase durch b-adrenerge Substanzen (z.B. Isoproterenol, Epinephrine) und Prostaglandin E,
2. über eine Hemmung der Phosphodiesterase durch Theophyllin ähnliche Substanzen,
3. durch freigesetztes Histamin über H_2-Rezeptoren an den Mastzellen.
Gefördert wird die Degranulation durch einen Abfall von c-AMP - hervorgerufen durch a-adrenerge Substanzen oder Prostaglandine - und eine Zunahme an c-GMP - hervorgerufen durch cholinerge Stimuli oder Histamin über H_1-Rezeptoren -.

Wieweit diese Degranulationsmechanismen und Regelkreise bei Mastozytose wirksam oder pathologisch verändert sind, ist nicht bekannt. Anhaltspunkte für eine pathologische Reaktionsfähigkeit geben klinisch die spontan auftretenden Flush-Symptome und Blasenbildungen bei Mastozytosepatienten. Behrendt et al. (14) schließen aus ihren Untersuchungsergebnissen, daß "die Reagibilität proliferierender Mastzellen bei Urticaria pigmentosa möglicherweise vom Alter des Patienten beeinflußt wird und von der Dauer der Erkrankung abhängt" (14). Sie beobachteten zum Beispiel spontane Mastzelldegranulationen ausschließlich bei Kindern; diese betrafen die ganze Zelle. Im Gegensatz dazu führten mechanische Irritationen bei Erwachsenen mit Urticaria pigmentosa nur zur Teildegranulation der Mastzellen.

Die durch Mastzellmediatoren hervorgerufenen Symptome (Tabelle 36) bei Mastozytose lassen sich in lokale, auf die Haut beschränkte, und systemische unterteilen. In Übereinstimmung mit Demis et al. (55) treten nach der vorliegenden Untersuchung die lokalen kutanen Reaktionen wie vorübergehende Hautrötung (Flush), Juckreiz, urtikarieller Dermographismus und Blasenbildung häufiger bei Mastozytose im Kindesalter und bei ausschließlich kutaner Mastozytose auf. Bei der diffuskutanen Mastozytoseform im Kindesalter (Abschnitt 4.3.1.1.5) sind die lokalen Symptome am häufigsten und stärksten ausgeprägt und zum Teil bereits von systemischen Reaktionen begleitet. Bei Mastozytose im Erwachsenenalter und bei systemischer Mastozytose hingegen sind die systemischen Reaktio-nen, das sind generalisierte Flush-Symptome mit Beschwerden von seiten des Kardio-vaskulären, Bronchial- und Gastrointestinalen Systems häufiger anzutreffen (Tabelle 36). Die stärkere generalisierte Symptomatik bei systemischer Mastozytose kann auf die höheren Konzentrationen von zirkulierendem Histamin infolge der generalisierten Mastzellproliferation und damit verbundenen Mehrproduktion an Mastzellmediatoren (S.160) zurückgeführt werden. Nach Demis et al. (55) und Granerus et al. (85) weist eine gereralisierte Flush-Symptomatik auf eine Beteiligung innerer Organe bei Mastozytose hin.

Tabelle 37 (modifiziert nach Goerz und Merk (83) und Parker und Odland (157))

Nichtallergische Mastzellmediatoren freisetzende Faktoren

Physikalisch:

Mechanisch	leichte Traumata (z.B. Hinfallen, Haare-Bürsten) Injektionen
Thermisch	Rascher Temperaturwechsel (z.B. kalte oder heiße Bäder), Sonnenexposition

Chemisch:

Nahrungsmittel/ Biologische Polymere	Hummer, Languste, scharfe Gewürze, Askaris, Bienen-, Wespen- und Schlangengift
	Alkohol
Medikamente	d-Tubocurarin, Alcuronium, Laudexium, Succhinylcholin, Pancuronium, Dekamethonium, Hydralazin, Tolazolin, Trimethaphan, Morphium, Codein, Meperidin, Papaverin, Acetylsalicylsäure, Pyrazolon, Aminoglykoside, Neomycin, Pentamidin, Propamidin, Stilbamidin, Propanidid, Methohexital, Thiopental, Althesin, Chloroquin, Lokalanästhetika, Reserpin, Tyramin, Phenyäthylamin, Chlorpromazin, Phenothiazin, Synacthen, Thiamin, Dextran, Röntgenkontrastmittel u.a..

Zu den Symptomen im einzelnen:
Pathognomonisch für die kutane Mastozytose ist das sogenannte Darier'sche Zeichen, eine urtikarielle Reaktion der Efforeszenzen auf mechanischen Reiz hin. Ein stark geröteter, erektiler bis urtikarieller Dermographismus der makroskopisch pathologisch veränderten (Darier'schen Zeichen) sowie z.T. auch der unveränderten Haut ist das häufigste (Tabelle 36; 50%) Lokalsymptom bei Mastozytosepatienten. Das pathologisch-anatomische Korrelat ist eine lokale Ödembildung durch Histaminfreisetzung. Nach vorausgegangener Histaminfreisetzung können diese Reaktionen, ebenso wie Juckreiz und Blasenbildung für eine Refraktärzeit von 2-3 Tagen fehlen. Daraus können diagnostische Schwierigkeiten entstehen.

Juckreiz kann gering oder stark ausgeprägt sein, beständig oder in Anfällen auftreten. Nach Sagher und Even-Paz (177) nimmt er mit länger bestehender Krankheit ab. Diese sowie die Beobachtung, daß Blasenbildung überwiegend bis zum 3. Lebensjahr bei Mastozytose im Kindesalter auftritt (Abschnitt 4.3.1.1.6) deckt sich mit den oben zitierten Untersuchungsergebnissen von Behrendt et al. (14) über die Reagibilität der Mastzellen in Abhängigkeit von Lebensalter und Dauer der Mastozytoseerkrankung.

Durch die systemischen pharmakodynamischen Wirkungen der Mastzellmediatoren kann ein akutes Krankheitsbild mit Schocksymptomatik und letalem Ausgang (25) ausgelöst werden. Von den insgesamt 15 Todesfällen bei Mastozytose der vorliegenden Arbeit befanden sich 2 (13%) praeterminal im anaphylaktischen Schock. Die Prognose der Mastozytose hängt daher nicht nur vom Ausmaß der Mastzellinfiltration sondern auch von der "funktionellen Aktivität" (21,55) des Mastzellinfiltrates ab.

Das klinische Bild der systemischen Flush-Symptomatik wird geprägt durch eine generalisierte Vasodilatation, die über die Hautrötung hinaus zu Blutdruckabfall, reaktiver Tachykardie, Palpitationen, Hyperhidrosis und Oligurie führt. In un-

terschiedlichem Ausmaß können Begleitsymptome wie Kopfschmerzen Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit und kurzzeitiger Bewußtseinsverlust folgen. Gastointestinal führt Histamin zur Kontraktion der Darmmuskulatur; Diarrhoen, Abdominal-Krämpfe, Dyspepsie und Gewichtsverlust infolge der Maldigestion und Malabsorption sind die klinischen Korrelate. Im Bronchialsystem können Bronchialspasmen und Ruhedyspnoe hervorgerufen werden. Die Temperaturanstiege während der Flush-Anfälle wären durch den Einfluß der Prostaglandine auf das Wärmezentrum (219) zu erklären.
Die Flush-Symptome wiederholen sich in Form von Anfällen, die 15-90 Minuten, in schweren Fällen einige Stunden dauern. Die Flush-Anfälle setzen spontan ein oder werden durch die in Tabelle 37 aufgeführten Histaminliberatoren ausgelöst. Parallel zu den lokalen Symptomen besteht auch bei den systemischen eine Refraktärzeit, in der keine Anfälle provoziert werden können. Das refraktäre Intervall beträgt 2 - 4 Wochen. Diese Tatsache erscheint bei der Beurteilung therapeutischer Erfolge von Bedeutung.

Differentialdiagnostisch muß gegenüber dem rötlichen Histamin-Flush bei Mastozytose der mehr zyanotische Serotonin-Flush mit ähnlichen Allgemeinsymptomen bei Dünndarm-Carcinoiden abgegrenzt werden. Eine Gegenüberstellung beider Flush-Arten findet sich bei Braun-Falco (21) sowie Sagher und Even-Paz (177). Die weite Übereinstimmung der klinischen Symptomatik, das "gute symptomatische Ansprechen der klinischen Erscheinungen auf Oxytryptamin-Inhibitoren wie zum Beispiel Megaphen (Atosil)" sowie der Nachweis von 5-Oxytryptamin in der Blasenflüssigkeit bei Urticaria pigmentosa bullosa legen es nach Braun-Falco (21) nahe, " für die .... Symptome eine bisher experimentell beim Menschen noch unbewiesene Ausschüttung von 5-Oxytryptamin aus dem Mastzellen ... verantwortlich zu machen". Sweda et al. (198) führen die selten beobachteten erhöhten Ausscheidungen von Hydroxy-Indol-Essigsäure im Urin von Mastozytosepatienten auf eine Serotonin Freisetzung aus

Thrombozyten zurück. Thrombozytenaggregation und -sequestration werden durch den bekannten Mastzellmediator PAFs (219) ausgelöst. In diesem Sinne könnten auch die bei Mastozytosepatienten gehäuft auftretenden Thrombozytopenien und Gerinnungsstörungen gewertet werden. Letztgenannte sind ursächlich auch mit der vermehrten Heparinfreisetzung aus den Mastzellen zu erklären.

4.4 Behandlung der Mastozytosen

Eine Kausaltherapie der Mastozytose gibt es bislang nicht. Bei funktionell aktiven Solitärherden - Mastozytomen hat sich die Exzision bewährt; Rezidive wurden nicht beobachtet (55,214).

Zur symptomatischen Behandlung wurden mit unterschiedlichem Erfolg Mono- oder Kombinationstherapien mit Antihistaminika - H_1 und H_2 - Rezeptorenblocker -, Serotoninantagonisten, Glukokortikoiden, Prostaglandin-Inhibitoren und Zytostatika durchgeführt. Bei den mitgeteilten Therapieerfolgen handelt es sich um Einzelfälle, größere Studien fehlen. Auch in der vorliegenden Literaturzusammenfassung konnte wegen der grossen individuellen Schwankungsbreite der Parameter wie Präparat, Dosis und Behandlungsdauer kein einheitlich bewährtes Therapiekonzept aufgestellt werden. Auf Seite 185 und 186 wurden die angewandten Substanzen zusammengestellt. Auf einige soll im folgenden kurz eingegangen werden.

Dinatriumcromoglykat (Intal) (195) vermindert über eine Stabilisierung der Mastzellmembran die Freisetzung der Mastzellmediatoren. Über Beschwerdefreiheit einer Patienten mit ausgeprägter Flush-Symptomatik während oraler Therapie mit 4 x 40 mg täglich berichtet Völkl (216).

Unter den Antihistaminika ist insbesondere der H_2 - Rezeptorenblocker Cimetidine (Tagamet) zu nennen, der in einer Dosis von 4 x 300 mg täglich wiederholt erfolgreich zur symptomatischen Therapie von Magen-Darm-Beschwerden wie Diarrhoe, Steatorrhoe, Malabsorption und Hyperacidität eingesetzt wurde (1,22,79,100,110). Auch die über H_1 und H_2 - Rezeptoren vermittelten lokalen Symptome wie Urtikaria, Juckreiz und Blasenbildung besserten sich unter dieser Medikation. Zur Therapie letztgenannter Symptome hat sich auch der Serotoninantagonist mit Antihistaminwirkung Cyproheptadin (Periactinol) bewährt (39,178,197).

Roberts et al. (168) erzielten bei 2 Patienten mit therapieresistenten Flush-Symptomen gegenüber H_1 und H_2 - Rezeptorenblockern (Chlorpheniramin (Polaronil) und Cimetidine (Tagamet)) Symptomfreiheit durch zusätzliche Gabe des Prostaglandinsynthese-Inhibitors Acetylsalicylsäure (Aspirin) in einer Dosis von 4 x 975 mg täglich über 8 Monate.

Die systemische Therapie mit Glukokortikoiden (Prednison, (Decortin) Prednisolon (Decortin H) in einer Dosis von 20-40 mg täglich führt nur vorübergehend zur Besserung der Symptome. Auf Grund der bei dieser Dosis zu erwartenden Nebenwirkungen ist die Indikation bei dem chronischen Krankheitsverlauf der Mastozytose fraglich und streng - nur in akuten Fällen - zu stellen.

Zytostatika - berichtet wurde über Therapien mit Alkylantien, Antimetaboliten, zytostatische Antibiotika - beeinflussen den Verlauf einer systemischen Mastozytose mit aleukämischen oder leukämischen Bild nicht (47,183). In der symptomatischen Behandlung von Knochenschmerzen wurden Erfolge mit Mithramycin (42,143) erzielt.

In jüngster Zeit wird die Photochemotherapie (PUVA=Psoralen und UVA) zur Behandlung der Mastozytose eingesetzt. Tabelle 38 zeigt einen Überblick über die bisher veröffentlichten Fallberichte und Therapieerfolge. Bei dem hier vorgestellten Fall aus der Dermatologischen Klinik der Universität München persistieren die kutanen Veränderungen und lokalen Symptome wie Juckreiz und urtikarielle Reaktion der Effloreszenzen auf mechanischen Reiz hin. Im Gegensatz dazu erzielten Ortonne et al. (156), Granerus et al. (85) und Christophers et al. (37) bei ihren Patienten eine Remission von Juckreiz, urtikarieller Reaktion und Kopfschmerzen. Die Effloreszenzen bestanden in diesen Fällen weiterhin. Histologisch fand sich eine Degranulation und nekrotische Veränderung der Mastzellen, deren Zahl abnahm. In unserem Fall konnten wir histologisch nur eine Degranulation der Mastzellen feststellen.

Tabelle 38

PUVA - Behandlung bei Mastozytose

Nr.	Autor	Geschl.	Alter Krkh. Beginn (Jahre)	Alter Nachuntersuchung (Jahre)	Mastozytoseform	Symptome	unter Therapie	Dauer der Symptomfreiheit Nach Absetzen von PUVA	Gesamtdosis J/cm^2	Histologie	Bemerkung
1	Ortonne et al.(1980) (156)	m	28	31	KM Makulo-Papulös	Juckreiz Migräne Darier	(+) (+) (+)	unter 1 Mo	297	Abnahme der MZ nach 63 J/cm^2 nach 297 J/cm^2	Persistieren der Makulo-Papeln unter Therapie.
2	Granerus et al.(1981) (85)	w	51	70	SM Makulo-Papulös	Juckreiz	0	2 Mo	148	Abnahme der Mastzellen	Persistieren der Makulo-Papeln
3	"	m	42	49	SM Makulo-Papulös	Juckreiz	0	3 Mo	278	Abnahme der Mastzellen	Persistieren der Makulo-Papeln
4	"	m	33	52	SM Makulo-Papulös	Juckreiz	0	3 Mo	184	---	Persistieren der Makulo-Papeln
5	vorliegende Untersuchung	w	26	42	KM Makulös	Juckreiz Darier	= =		101	Degranulation der Mastzellen	Persistieren der Makulo-Papeln

Tabelle 38 (Fortsetzung)

PUVA - Behandlung bei Mastozytose

Nr.	Autor	Geschl.	Alter Krkh. Beginn (Jahre)	Alter Nach-untersuch. (Jahre)	Mastozytose-form	Symptome unter Therapie	Dauer der Symptom-freiheit Nach Absetzen von PUVA	Gesamt dosis J/cm^2	Histologie	Bemerkung
5		m	37	42	Makulös-Papulös		--		-	Persistieren der Makulo-Papeln
6	Christophers et al.(1978)(37)	w	35	39	"		--	32		
7		w	20	31	"		2 Mo			
8		w	60	67	"	Juckreiz (+) 0	--	21	-	
9		w	36	51	"	Migräne (+) 0	3 Mo bis 6 Mo			
10		w	38	48	"	Darier (+) 0		417	-	
11		m	25	27	"					
12		w	36	40	"			36	-	
13		m	23	40	"			162		
14		w	1	7	"				-	

Erläuterung:
m: männlich
w: weiblich
KM: Kutane Mastozytose
Mo: Monat

SM: systemische Mastozytose
= Unverändert unter Therapie
(+) Besserung unter Therapie
0 Symptomfreiheit unter Therapie
J: Joule

Die unterschiedlichen Therapieerfolge können durch die unterschiedlichen kummulativen Strahlungsdosen erklärt werden. Christophers et al. (37) bestrahlten bis zur Symptomfreiheit; diese erreichten sie bei einem Patienten nach einer Gesamtdosis von 417 J/cm^2 . Die Gesamtdosis in dem von uns vorgestellten Fall lag bei 101 J/cm^2. Weiterhin zeigt die Untersuchung der genannten Autoren, daß die Mastozytoseerkrankten unterschiedlich schnell auf die Bestrahlung ansprechen. Eine mögliche Beziehung von Ausprägungsgrad der Mastozytose und Therapieerfolg könnte diskutiert werden.

Bei der Beurteilung der histologisch festgestellten Abnahme der Mastzellen muß die große inter- und intra- individuelle Schwankung der Mastzellen in der menschlichen Dermis (44,65) berücksichtigt werden.

4.5 Krankheitsverlauf, Prognose und Risikozeichen

Bei der kutanen Mastozytose handelt es sich um ein in der Regel gutartiges Krankheitsbild mit chronischem Verlauf. Das Krankheitsgeschehen kann kompliziert werden erstens durch eine systemische Beteiligung - 15% der Fälle nach Sagher und Even-Paz (177) - und zweitens durch die funktionelle Aktivität der Mastzellinfiltrate mit entsprechender akuter Symptomatik (Abschnitt 4.3.2) - ein Drittel der Fälle nach Demis et al. (55) -. Beide Komplikationsmöglichkeiten können letal enden. In der vorliegenden Studie verlief die Mastozytose bei 15 von 100 Patienten letal (15%), Sagher und Even-Paz (177) berichten über 18% Todesfälle in ihrem Patientenkollektiv. Eine sorgfältige internistische Abklärung und Überwachung der Patienten scheint daher angezeigt.

Die kutane Form kann ad integrum abheilen. Bei Erkrankungsbeginn im Kindesalter besteht allgemein eine größere Heilungstendenz und eine geringere Komplikationsrate als im Erwachsenenalter. Nach Caplan (33) heilen 50% der Mastozytoseerkrankung mit Beginn im Kindesalter bis zur Pubertät ab. Sagher und Even-Paz (177) schätzen das Risiko, eine systemische Mastozytose zu entwickeln, bei Beginn im Erwachsenenalter 8 mal höher als bei Beginn im Kindesalter.

Degos (50) unterteilt den Verlauf der klassischen Urticaria pigmentosa in drei Phasen. Im ersten Stadium mit einer Dauer von 6 Monaten bis zu 2 Jahren entwickeln sich die Efflorescenzen aus sich wiederholenden akut auftretenden, juckenden, urtikariellen Exanthemen. Letztgenannte werden im Kindesalter nicht immer und bei Beginn im Erwachsenenalter selten beobachtet. Diesem aktiven Stadium folgt eine Phase der Stabilisation. Die nun überwiegend symptomlosen Efflorescenzen bestehen unverändert, neue treten nicht mehr auf; Flush-Anfälle werden noch beobachtet. Die Dauer dieser Phase hängt von den unten zu besprechenden Faktoren ab. Im

dritten Abschnitt der Erkrankung nehmen die Herde an Farbe, Zahl und Größe ab, bis sie ad integrum verheilt sind. Narbenbildung findet sich nach Impetiginisation von Vesikeln, Blasen und Ulzerationen als Folge starken Juckreizes.

Die systemische Mastozytose heilt nicht aus. Sie verläuft foudroyant maligne mit aleukämischen oder leukämischem Bild oder chronisch. Die chronische Form kann präterminal in einen akuten leukämischen Schub übergehen (132). In Tabelle 39 ist die Krankheitsdauer der Fälle mit letalem Ausgang der systemischen Mastozytose aus der vorliegenden Studie aufgeführt und den Ergebnissen von Sagher und Even-Paz (177) gegenübergestellt. Übereinstimmend mit den Untersuchungsergebnissen der genannten Autoren zeigt sich, daß von diesen Patienten 50% - beziehungsweise 48% - bereits innerhalb der ersten 2 Jahre nach Mastozytosebeginn ad Exitum kommen.

Der schematisch dargestellte Krankheitsverlauf der Mastozytoseerkrankungen wird im Einzelnen von mehreren unten zu besprechenden Faktoren beeinflusst. Die Prognose der Mastozytose wird beurteilt nach Heilungstendenz der kutanen Veränderungen sowie dem Auftreten der beiden genannten Komplikationsmöglichkeiten (S. 171). Als Risikoindikatoren für einen ungünstigen - das heißt chronischen oder malignen - Verlauf zu bezeichnende Befunde werden abschließend in Tabelle 43 zusammengefaßt. Sie könnnen als Richtlinie für Ausmaß und zeitlichen Abstand von Kontrolluntersuchungen bei Mastozytosepatienten dienen.

4.5.1 Beziehung zwischen Krankheitsverlauf und Alter bei Krankheitsbeginn

Krankheitsverlauf und Prognose der Mastozytose ändern sich in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn. Es lassen

Tabelle 39

Krankheitsdauer der Fälle mit letalem Ausgang bei systemischer Mastozytose

Dauer (Jahre)	vom Beginn der Mastozytose						vom Zeitpunkt der Diagnose einer systemischen Beteiligung		
	vorliegende Untersuchung n=14; 100% *			Sagher und Even-Paz (177) n=25; 100% **			vorliegende Untersuchung n=14; 100%		
0-1	5	36%	50%	9	36%	48%	5	36%	57%
1-2	2	14%		3	12%		3	21%	
3-5	-	-		4	16%		2	14%	
6-10	1	7%		4	16%		2	14%	
11-20	3	21%		2	8%		2	14%	
21-30	-	-		3	12%		-	-	
31-40	2	14%		-	-		-	-	

*: Patientenzahl mit systemischer Mastozytose absolut n=53, darunter 14 Todesfälle (26%)

**: Patientenzahl mit systemischer Mastozytose absolut n=71 darunter 21 Todesfälle (30%)

sich folgende vier Altersgruppen mit unterschiedlicher Prognose (+ - ++++) einteilen. Beginn der Mastozytose:

a) bei Geburt und innerhalb der Neugeborenenperiode (4 Wochen nach Geburt (116)) (+++)

b) 5. Lebenswoche bis Pubertät (++++),

c) Pubertät bis 40. Lebensjahr (++)

d) nach dem 40. Lebensjahr (+)

Die größte Heilungstendenz und die kleinste Komplikationsrate findet sich bei der Mastozytose mit Beginn im Kindesalter - die Neugeborenenperiode ausgenommen -. In der vorliegenden Studie besserte sich die kutane Mastozytose in 40% der Fälle mit Beginn der Erkrankung vor der Pubertät und in nur 12% der Fälle mit Beginn der Erkrankung im Erwachsenenalter (Tabelle 40) Im Vergleich dazu sind in Tabelle 41 die Ergebnisse anderer Studien zusammengefaßt. Die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete hohe Heilungstendenz bei Erkrankungsbeginn der Mastozytose im Kindesalter nach der Neugeborenenperiode wird bestätigt: nach den Mitteilungen von Sagher und Even-Paz (177), Caplan (33) sowie Klaus und Winkelmann (121) heilen 50% der Fälle bis zum 10. Lebensjahr ab. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bis zur Abheilung geben Klaus und Winkelmann (121) mit 9 Jahren an. Die ersten Anzeichen der Besserung beobachteten sie allgemein innerhalb der ersten drei Jahre nach Erkrankungsbeginn.

Die günstige Prognose der kutanen Mastozytose mit Beginn im Kindesalter, nach der Neugeborenenperiode, ergibt sich auch aus folgendem: bis zu 75% der kutanen Mastozytose beginnen im Kindesalter (Abschnitt 4.2.2 (S. 121). Der Anteil unter den adulten Mastozytosepatienten, deren Erkrankung im Kindesalter einsetzte, ist gering. Grüneberg (88) folgert hieraus: " ...

Tabelle 40

Verlauf der ausschließlich kutanen Mastozytose (Fälle der vorliegenden Studie (n=46); Mastozytompatienten (n=1) ausgenommen)

Erkrankungsbeginn	Dauer der Erkrankung	Hautbefund gebessert	konstant	verschlechtert
im Kindesalter	unter 3 Jahre	3	5	6
	über 3 Jahre	9	6	1
Gesamt n=30; 100%		12 (40%	11 (36%)	7 (22%)
im Erwachsenenalter	unter 3 Jahre		1	1
	über 3 Jahre	2	2	10
Gesamt n=16; 100%		2 (12%)	3 (19%)	11 (69%)

Tabelle 41 (modifiziert nach Sagher und Even-Paz (177))

Verlauf der Urticaria pigmentosa infantum bei 59 Kindern bis zum 10. Lebensjahr oder darunter. (Mastozytompatienten ausgenommen)

Autor	Fallzahl	Hautbefund abgeheilt	gebessert	konstant
Klaus und Winkelmann (1962)	11	6	1	4
Niordson (1962)	11	5	1	5
Caplan (1963)	30	14	14	2
Gesamt	52	25 (48%)	16 (31%)	11 (21%)

da die einen relativ kurzen Lebensabschnitt betreffende juvenile Urticaria pigmentosa die mehrere Jahrzehnte umfassende Urticaria pigmentosa adultorum an Häufigkeit übertrifft, muß der geringe Anteil adulter Fälle mit Beginn in der Kindheit als auffällig und als Hinweis darauf gewertet werden, daß die kindliche Urticaria pigmentosa jenseits der Reifejahre zur Rückbildung zu kommen oder doch wesentlich unauffälliger zu werden pflegt" (88).

Ausgenommen von der guten Prognose der Mastozytose im Kindesalter sind Patienten, die bereits bei Geburt erkrankt sind, oder in der Neugeborenenperiode erkranken. Die Heilungstendenz des Hautbefundes ist schlechter, die Komplikationsrate hoch. In der vorliegenden Untersuchung entwickelten von 10 Patienten mit Erkrankungsbeginn in der Neugeborenenperiode 7 (70%) eine systemische Mastozytose - darunter 4 bis zum 15. Lebensmonat, einer im 4. Lebensjahr und 2 nach der Pubertät. Unter den insgesamt 14 Fällen des hier vorgestellten Patientenkollektives mit letalem Ausgang der systemischen Mastozytose befanden sich 2 Patienten (14%) mit Beginn der Erkrankung im Kindesalter: beide waren bereits bei der Geburt erkrankt. Ein weiterer der 10 in der Neugeborenenperiode Erkrankten entwickelte zusätzlich eine Akute Lymphatische Leukämie. Über eine Besserung des Hautbefundes wurde in keinem der 10 Fälle berichtet: Bei 5 der 10 Erkrankten bestanden nach 20-jähriger oder längerer Verlaufszeit die Effloreszenzen unverändert oder hatten sich verschlechtert. 2 der Untersuchten entwickelten nach der Pubertät mehrere konfluierende bis zu 4 cm große aktive Mastzelltumoren (8,222).

Die ungünstige Prognose der Mastozytose bei Beginn in der Neugeborenenperiode wird in der Literatur bestätigt (13,28, 96,155).

Die allgemein schlechtere Heilungstendenz der Mastozytose im Erwachsenenalter gegenüber der im Kindesalter in der vorliegenden Studie wurde bereits aufgeführt (Tabelle 40). Die Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen von Caplan (33). Nach Sagher und Even-Paz (177) liegt das Risiko eine systemische Mastozytose zu entwickeln bei Beginn im Erwachsenenalter circa 8 mal höher als bei Beginn im Kindesalter.

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, daß mit höherem Alter die Zeitdauer zwischen Erstsymptomatik und Diagnose einer systemischen Beteiligung abnimmt, das Ausmaß der systemischen Mastozytose hingegen zunimmt: In der Altersgruppe mit Erkrankungsbeginn nach dem 40. Lebensjahr wurde eine systemische Mastozytose im Durchschnitt 4 Jahre nach Erstsymptomatik diagnostiziert im Vergleich zu 12 1/2 Jahren in der Altersgruppe zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Tabelle 42 zeigt die Unterschiede bezüglich des Organbefalls. In der Altersgruppe über 40 Jahre waren relativ häufiger die Organe mit ungünstigerem prognostischen Wert - das sind Lymphknoten, Leber und Milz - betroffen, in der Altersgruppe unter 40 Jahre relativ häufiger Knochen und Knochenmark, Organveränderungen mit besserer Prognose.

4.5.2 Beziehung zwischen Krankheitsverlauf und Hautbefund

Nach abnehmender Heilungstendenz und damit schlechterer Prognose lassen sich die kutanen Mastozytoseformen wie folgt ordnen:

a. Isoliertes Mastozytom
b. Disseminiertes Mastozytom
c. Urticaria pigmentosa
c. Teleangiectasia macularis eruptiva perstans
d. Diffuse Mastozytose der Haut

Die lokalisierten solitären Herde besitzen unter den kutanen Mastozytoseformen die beste Prognose (50,109). Eine systemi-

Tabelle 42

Häufigkeit des Organbefalls in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn bei Erwachsenen mit systemischer Mastozytose (n=43; 100%)

Organ	Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr n=25; 100%		nach dem 40. Lebensjahr n=18; 100%		Gesamt n=43; 100%	
Knochen	19	76%	14	78%	33	77%
Knochenmark	24	96%	18	100%	42	98%
Leber	11	44%	15	83%	26	60%
Milz	14	56%	15	83%	29	67%
Lymphknoten	9	36%	12	67%	21	49%
Blutbild	15	60%	14	78%	29	67%
Todesfälle	5	20%	7	39%	12	28%

sche Beteiligung sowie ein letaler Ausgang wurde bei dieser in der Kindheit auftretenden Manifestationsform noch nicht beobachtet. Flush-Symptome können stark ausgebildet sein, verschwinden aber nach spontaner Abheilung oder Excision des Herdes. Über spontane Ausheilung berichtet Degos (50) in einem von 2 Fällen. Caplan (33) beobachtete eine Besserung in 6 von 12 Fällen (50%) bei 1 bis 8 1/2 Jahren Verlaufszeit. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie sowie den Beobachtungen der genannten Autoren ist nach Exzision des Herdes nicht mit einem Rezidiv zu rechnen. Aufgrund der günstigen Prognose und Neigung zur spontanen Abheilung nennt Caplan (33) als Indikation zur Exzision Flush-Symptome und kosmetische Gründe.

Die Heilungstendenz der generalisierten kutanen Manifestationsformen hängt wesentlich vom Alter bei Erkrankungsbeginn ab (Abschnitt 4.5.1). Bei gleichem Erkrankungsalter zeigt nach den Untersuchungen von Klaus und Winkelmann (121) das disseminierte Mastozytom gegenüber der Urticaria pigmentosa eine bessere Prognose: von 10 Erkrankten mit nodulärem Hautbefund waren 3 abgeheilt (30%) und 6 gebessert (60%), von 16 Erkrankten mit makulo-papulösem Hautbefund hingegen waren nur 3 (19%) abgeheilt und 8 (50%) gebessert. Die Verlaufsdauer betrug in diesen Fällen wenigstens 4 Jahre, durchschnittlich 9 Jahre. Aufgrund der geringen Fallzahl und kürzeren Beobachtungsdauer läßt sich im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie eine derartige prognostische Wertung nicht vornehmen.

Die ungünstige Prognose der bevorzugt im Erwachsenenalter auftretenden Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) ergibt sich aus der häufigen systemischem Beteiligung innerer Organe bei diesem Hautbefund. In allen 6 Fällen mit TMEP der vorliegenden Studie handelt es sich um Erwachsene mit systemischer Mastozytose. Diese 6 Erkrankten entsprechen 11% der Fälle mit systemischer Mastozytose in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv. Ähnlich berichten Sagher und Even-Paz (177) in 14% der Fälle mit nachgewiesener systemischer Mastozytose über teleangiektatische Hautveränderungen. Auch die

Mitteilungen von Caplan (33) und Tamasi und Jako (200) bestätigen das Auftreten einer systemischen Beteiligung bei TMEP.

Die schlechteste Prognose besitzt die diffuse Mastozytose der Haut. Diese ergibt sich aus den hierbei am häufigsten beobachteten Komplikationen. Wie in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, neigt diese im Säuglings- und Kleinkindesalter auftretende Erscheinungsform mehr als die anderen zu ausgeprägten Flush-Symptomen und Blasenbildung mit akutem Krankheitsbild, das im anaphylaktischen Schock mit hämorrhagisch-bullösem, pemphigoiden Hautbefund letal enden kann. Bei Erkrankungsbeginn in der Neugeborenenperiode oder im Erwachsenenalter ist ein diffuser erythrodermatischer Hautbefund verdächtig auf eine systemische Mastozytose. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv fand sich dieser Hautbefund bei 2 Neugeborenen und 2 Erwachsenen, 1 Neugeborenes und beide Erwachsene wiesen eine systemische Mastozytose auf. Dei beiden Erwachsenen starben innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung an einer Mastzell-Leukämie. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Mitteilungen anderer Autoren (28,50, 58,140,148,155). Degos (50) bezeichnet daher die im Erwachsenenalter auftretende Form als "une des modalités des mastocytoses cutaneo-visceral".

Das Ausmaß der Hautveränderungen läßt nur bedingt Rückschlüsse auf eine systemische Beteiligung oder deren Ausprägung zu. In der vorliegenden Arbeit war das gesamte Integument in 75% (n=40) der Fälle mit systemischer Mastozytose (n=53) und in 34% (n=16) der Fälle mit kutaner Mastozytose (n=47) betroffen. Andererseits zeigten 9 von 53 (17%) Patienten mit systemischer Mastozytose keine Hautveränderungen im Sinne einer Mastozytose. Dies entspricht 21% der Fälle mit systemischer Mastozytose mit Beginn im Erwachsenenalter (n=43). Die Zeitspanne zwischen Erst-Symptomatik und der Diagnose einer systemischen Mastozytose betrug bei 7 der genannten 9 Erkrankten (78%)

unter 2 Jahre. 2 der 9 (22%) Patienten entwickelten eine - Mastzell-Leukämie. In 4 der 9 Fälle (44%) endete die systemische Mastozytose letal. Dies entspricht 33% der Todesfälle bei systemischer Mastozytose mit Beginn im Erwachsenenalter in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv.

Auch in der Literatur finden sich unterschiedliche Mitteilungen über die Beziehung von Ausmaß des Hautbefundes und Ausprägung einer systemischen Beteiligung. Nickel (Zitat nach Burgoon et al. (28)) vermutet, daß sich Hautbefall und Befall innerer Organe in ihrem Ausmaß umgekehrt proportional verhalten. Nach den Beobachtungen von Burgoon et al. (28) können sich die Hautveränderungen bei systemischer Mastozytose bessern oder konstant bleiben, während der Befall innerer Organe fortschreitet. Klaus und Winkelmann (121) stellten fest, daß eine ausgeprägte Mastzellinfiltration innerer Organe in der Regel mit generalisierten Hautveränderungen, insbesondere der diffus-kutanen Art auftritt, geringere Organbeteiligung wie asymptomatische Knochenveränderungen hingegen im allgemeinen mit makulo-papulösen Hautbefund verbunden seien.

Nicht nur Art und Ausmaß des Hautbefundes sondern auch die zeitliche Beziehung von Erstsymptomatik - Hautveränderungen - und dem Auftreten einer systemischen Beteiligung geht in die Prognose der Mastozytose mit ein. Folgende Gruppen mit unterschiedlicher Prognose lassen sich abgrenzen:

a) Keine kutane Beteiligung
b) zeitliche Koinzidenz von kutaner und systemischer Beteiligung
c) Diagnose der systemischen Beteiligung bis zu 2 Jahren nach kutaner Beteiligung
d) Diagnose der systemischen Beteiligung, 2 Jahre und mehr nach dem Auftreten der Hautveränderungen

In der vorliegenden Studie starben von 23 Patienten mit einer zeitlichen Differenz zwischen Erstsymptomatik und Diagnose

einer systemischen Beteiligung von 0-2 Jahren 7 (30%). Diese 7 Fälle entsprechen 50% der Todesfälle bei systemischer Mastozytose (Tabelle 39).
Sie wiesen eine häufigere Beteiligung von Organen mit prognostisch ungünstigerem Wert auf (siehe S. 179 ff.)

4.5.3 Beziehung zwischen Krankheitsverlauf und der Beteiligung innerer Organe

Die einzelnen bei systemischer Mastozytose betroffenen Organe besitzen einen unterschiedlichen prognostischen Wert. Darauf wurde bereits ausführlich in entsprechenden Abschnitten eingegangen. Zusammenfassend lassen sich die Organe nach ihrer Wertigkeit für eine ungünstige Prognose wie folgt ordnen:

Haut-Knochen-Knochenmark-Magen-Darm-Trakt-Milz-Leber-Lymphknoten-Blutbild

Die Prognose nimmt bei Befall der Organe in der genannten Reihenfolge ab. Auf die unterschiedlichen prognostischen Werte der befallenen Organe weist auch der Versuch hin, eine Urticaria pigmentosa mit Skelettbeteiligung von der systemischen Mastozytose abzugrenzen (130).

Abschließend sind in Tabelle 43 die als Risikoindikatoren für einen ungünstigen, das heißt chronischen oder malignen Verlauf zu bezeichnende Befunde zusammengefaßt.

Tabelle 43

Risikozeichen für einen ungünstigen Verlauf einer Mastozytose

Alter bei Erkrankungsbeginn	- Geburt und Neugeborenenperiode - Nach dem 40. Lebensjahr
Hautbefund	- Keine Hautveränderungen - Teleangiectasia macularis eruptiva perstans - Diffus-kutane erythrodermatische Form
Zeitspanne zwischen Erstsymptomatik und Diagnose einer systemischen Beteiligung	- zeitliche Koinzidenz - bis zu 2 Jahren
Organbefall	- Mastzellen im Blut - Befall von Lymphknoten, Milz und Leber

5 MEDIKAMENTENVERZEICHNIS

Substanz	Handelsname
Acetylsalicylsäure	Aspirin
Alimemazin (INN)	Repeltin, Theralene
Aluminiumclofibrat	Atherolipin
Aluminiumhydroxyd	Aluminiumhydroxyd
L-Asparaginase	Crasnitin
Bleomycin (INN)	Bleomycin
Brocresine	
Bromelin-Pankreatin	Mexase
Brompheniramin (INN)	Dimotane, Dimegan, Ebalin
Calcium-Folinat	Leukoverin
Chlorphenamin	Polaronil
Chlorpromazin	Megaphen
Cimetidine	Tagamet
Clemastin (INN)	Tavegil
Codein-Phosphat	Phalcodine
Colistin (INN)	Colistin
Cromoglicinsäure (INN)	Intal, Colimune, Lomupren
Cyclophosphamid (INN)	Endoxan, Cyclostin
Cyproheptadin (INN)	Periactinol, Nuran
Cytarabin (INN)	Alexan, Udicil
Daunorubicin (INN)	Daunoblastin
Dinatriumcromoglykat	Intal
Diphenhydramin (INN)	Pheramin, Sekundal D
Doxorubicin (INN)	Adriamycin, Adriblastin
Epinephrin (INN)	Suprarenin
Fluoruracil (INN)	Efudix, Effuderm, Fluroblas
Fluorcortolon	Ultralan
Isoprenalin (INN)	Aludrin
Mebhydrolin (INN)	Omeril
6-Mercaptopurin	Puri-Nethol
Methotrexat (INN)	Methotrexat "Lederle"
8-Methoxy Psoralen	
Methysergid (INN)	Deseril
Metiamid	

MEDIKAMENTENVERZEICHNIS (Fortsetzung)

Substanz	Handelsname
Mithramycin	Mithramycin "Pfizer"
Natriumfluorid	Ossin
Prednison (INN)	Decortin
Prednisolon (INN)	Decortin H
Promethazin (INN)	Atosil
Reserpin (INN)	Reserpin, Serpasil
Testosteron (INN)	Andriol, Testoviron
Theophyllin	Atonilum, Bronchoretard
6-Thioguanin	Thioguanin Wellcome
Thiotepa (INN)	Thiotepa "Lederle"
d-Tubocurarin	
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	Bactrim
Vincristin (INN)	Vincristin
Vindesine	

6 ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von 87 kasuistischen Mitteilungen aus der Literatur 1970 - 1982 und 13 eigenen Krankenbeobachtungen werden das klinische Bild und der Verlauf der kutanen und systemischen Mastozytosen dargestellt. Einem Überblick über die Therapiemöglichkeiten folgt die Beurteilung der Prognose.
Die Mastozytoseerkrankungen treten in allen Altersstufen auf mit einem ersten, größeren Manifestationsgipfel im Säuglings- und Kleinkindesalter - 36% bis 75 % der Mastozytosepatienten - und einem zweiten im Erwachsenenalter - 25% bis 45% der Mastozytosepatienten. Das männliche Geschlecht erkrankt geringgradig häufiger (60%) als das weibliche.
Die Gruppe der kutanen Mastozytosen umfaßt das überwiegend in der Kindheit beobachtete isolierte und disseminierte Mastozytom, die Urticaria pigmentosa mit der bevorzugt im Erwachsenenalter auftretenden Sonderform der Teleangiectasia macularis eruptiva perstans und die diffuse Mastozytose der Haut. Die Urticaria pigmentosa bullosa stellt eine vesikulo-bullöse Variante der erstgenannten Erscheinungsformen dar. Diese primär gutartigen Krankheitsbilder mit chronischem Verlauf können kompliziert werden durch: 1) die akute Symptomatik funktionell aktiver Mastzellinfiltrate (in ca. 30% der Fälle) und 2) eine primäre oder sekundäre Generalisation der Mastozytose mit Befall innerer Organe (in ca. 15% der Fälle). Beide Komplikationsmöglichkeiten können letal enden (15% der Erkrankten der vorliegenden Studie).

Die durch immunologische und nicht-immunologische Stimula vermehrt freigesetzten Mastzellmediatoren verursachen Juckreiz, urtikarielle bis bullöse Reaktionen der Haut sowie generalisierte Flush-Symptome mit kardio-vaskulären, bronchialen und gastrointestinalen Beschwerden. Diese treten bevorzugt bei der diffuskutanen Mastozytose im Kindesalter bis zum 3. Lebensjahr sowie bei generalisierter Mastozytose auf und können in einen anaphylaktischen Schock übergehen.
Im Rahmen einer systemischen Mastozytose mit oder ohne kutane Manifestation sind am häufigsten pathologisch verändert: Knochen-

mark (91%), Skelettsystem (79%), Differentialblutbild (66%), Milz (66%), Leber (66%), Lymphknoten (51%) und Magen-Darm-Trakt (47%). Die generalisierte Mastzellinfiltration und reaktive Fibrose führt zu Hepato-Splenomegalie (62%), Lymphadenopathie (51%), Malabsorption und Maldigestion (47%) sowie zu röntgenologisch auffälligen diffusen Knochenstrukturveränderungen im Sinne einer Osteoporose (30%), Osteosklerose (31%) oder feingranulärer Zeichnung (34%). Anämie (59%), Thrombozytopenie (42%) Leukozytose (17%) mit einer relativen Eosinophilie (21%) und Monozytose (9%) stellen die häufigsten als unspezifisch zu bezeichnenden pathologischen Befunde des Differentialblutbildes dar. Sie weisen auf eine generalisierte Blutbildungsstörung im Rahmen einer systemischen Mastozytose und eine mögliche Beziehung der Mastozytose zu den Hämoblastosen hin. Bei der Mastzell-Leukämie erfolgt eine Ausschwemmung von Mastzellen in die Peripherie.

Während die ausschließlich kutanen Mastozytosen ad integrum abheilen können, heilen die systemischen Mastozytosen mit oder ohne kutane Manifestation nicht aus. Sie verlaufen chronisch oder foudroyant maligne mit aleukämischem oder leukämischen Blutbild in Form der Mastzell-Leukämie. Die chronische Verlaufsform kann in einen akuten Schub übergehen.

Eine Kausaltherapie der Mastozytosen gibt es bislang nicht. Zur symptomatischen Behandlung wurden Mono- oder Kombinationstherapien mit Histamin- und Serotoninantagonisten, Prostaglandinsynntheseinhibitoren sowie in letzer Zeit PUVA erfolgreich einsetzt.

Außer den bekannten zytologischen Malignitätskriterien können als Risikozeichen für einen prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf (geringe Heilungstendenz, hohe Komplikationsrate, rasche Progredienz) gewertet werden: 1. Erkrankungsbeginn in der Neugeborenenperiode oder nach dem 40. Lebensjahr, 2. das Auftreten einer Teleangiectasia macularis eruptiva perstans, der diffusen Mastozytose der Haut oder keiner Hautveränderungen mit ausschließlichem Befall innerer Organe, 3. eine Zeitspanne von unter 2 Jahren zwischen Auftreten von Hautveränderungen und systemischer Beteilung und 4. der Befall von Lymphknoten, Leber, Milz und Blutbild. Bei Vorliegen dieser Risiko-Indikatoren sind kurzfristige Kontrolluntersuchungen angezeigt.

7 LITERATUR

1. Achord J.L., Langford H.: The effect of cimetidine and propantheline on the symptoms of a patient with systemic mastocytosis.
Am J Med 69 (4):610-614, 1980.

2. Allen B.R.: Teleangiectasia macularis eruptiva perstans.
Br J Dermatol 99 (Suppl 16):28-29, 1978.

3. Ammann R.W., Spycher C.: Malabsorptionssyndrom bei generalisierter Mastozytose (Urticaria pigmentosa).
Schweiz Med Wochenschr 102:213-220, 1972.

4. Ammann R.W., Vetter D., Deyhle P., Tschen H., Sulser H.: Gastrointestinal involvement in systemic mastocytosis.
GUT 17:107-112, 1976.

5. Asboe-Hansen G.: The mast cell in health and disease.
Acta Derm Venereol (Stockholm) Suppl 73:139-148, 1973.

6. Asboe-Hansen G.: Urticaria pigmentosa haemorrhagica.
Acta Derm Venereol (Stockholm) 30:159-162, 1950.

7. Asboe-Hansen G., Levi H., Nielsen A., Weis Bentzon M.: Premitotic uptake of tritiated thymidine by mast cells.
Acta Pathol Microbiol Scand 63:533-548, 1965.

8. Bakos L., Storck R., Netto E.S.: Congenital macular urticaria pigmentosa complicated by massive nodular mastocytosis with systemic involvement.
Br J Dermatol 87:635-641, 1972.

9. Ball F.I.: Teleangiectasia macularis eruptiva perstans. Report of an early stage in a child. Arch Dermatol (Chicago) 36:65-69, 1937.

10. Baraf C.S., Shapiro L.: Solitary mastocytoma. Case report in an adult. Arch Dermatol (Chicago) 99:589-590, 1969.

11. Basler R.S.W., Harrell E.R.: Urticaria pigmentosa associated with scleroderma. Arch Dermatol (Chicago) 109:393-394, 1974.

12. Bazex A., Dupré A., Christol A., Andrieu H.: Les mastocytoses familiales. Présentation de deux observations. Revue générale. Intérêt nosologique. Ann Dermatol Venereol (Paris) 98:241-260, 1971.

13. Beare J.M., Cunliffe W.J.: Mastocytoses. In: Rook A., Wilkinson D.S., Ebling F.J.G.: Textbook of dermatology, 3. Auflage, Blackwell Scientific Publications London, 49:1587-1594, 1979.

14. Behrendt H., Grondinger F., Czarnetzki B.M.: Morphologische Aspekte der Urticaria pigmentosa. VII Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung 16. - 18. November 1979, Innsbruck.

15. Begemann H.: Klinische Hämatologie. Thieme Verlag Stuttgart 2. Auflage, 1975.

16. Belcon M.C., Collins S.M., Castelli M.F., Qizilbash A.H.: Gastointestinal hemorrhage in mastocytosis. Can Med Assoc J 122 (3):311-314, 1980.

17. Biersack H.J., Breuel H.-P., Ebinger H.: Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Leber- und Milzerkrankungen.
Therapiewoche 27:3975-3998, 1977.

18. Boivin P., Guilaine J., Kahn A.: Un nouveau cas de mastocytose systémique.
Bull Soc Franc Derm Syph 79:469-473, 1972.

19. Braun-Falco O., Burg G., Schmoeckel C.: Klassifikation maligner Hautlymphome.
Hautarzt 28 Suppl III:37:45, 1978.

20. Braun-Falco O., Jung J.: Über klinische und experimentelle Beobachtungen bei einem Fall von diffuser Haut-Mastozytose.
Arch klin Exp Derm 213:639-650, 1961.

21. Braun-Falco O., Salfeld K.: Leucine aminopeptidase activity in mast cells.
Nature (London) 183:51-52, 1959.

22. Bredfeldt J.E., O'Laughlin J.C., Durham J.B., Blessing L.D.: Malabsorption and gastric hyerpacidity in systemic mastocytosis.
Am J Gastroenterol 74 (2):133-137, 1980.

23. Brinkmann E.: Mastzellretikulose (Gewebsbasophilom mit histaminbedingtem Flush und Übergang in Gewebsbasophilen-Leukämie):
Schweiz Med Wochenschr 40:1046-1048, 1959.

24. Brödemann M.: Mastocytosis cutanea diffusa generalisata mit großflächigen Sugillationen und hämorrhagischen Blasenschüben.
Dermatol Monatsschr 164:497-503, 1978.

25. Brouet J.C.: Anaphylaxis and systemic mastocytosis.
J Clin Pathol 32 (8):854, 1979.

26. Bruna J.-J., Bouchez C., Elaerts J., Leutenegger M., Caulet T., Bajolet A.: Hypertension arterielle pulmonaire, fibrose endocardique et mastocytose systémique.
Coer Med Interne 17 (2):281-284, 1978.

27. Burg G., Braun-Falco O.: Methoden zur Klassifikation der Hautlymphome. Hautarzt 29, Suppl III:5-13, 1978.

28. Burgoon C.F., Graham J.H., McCaffree D.L.: Mast cell disease. A cutaneous variant with multisystem involvement.
Arch Dermatol (Chicago) 98:590-605, 1968.

29. Burnett F.M.: The probable relationship of some of all mast cells to the t-cell system.
Cell Immunol 30 (2):358-360, 1977.

30. Cambazard F.: La dégranulation du mastocyte: mécanismes et conséquences.
Ann Dermatol Venereol (Paris) 109:981-992, 1982.

31. Campbell E.W., Hector D., Gossain V.: Heparin activity in systemic mastocytosis.
Ann Intern Med 90 (6):940-941, 1979.

32. Camus J.P., Prier A., Lièvre J.A., Stephan J.C., Laveant C.: L'osteoporose mastocytaire.
Rev Rhum Mal Osteoarticulaires 46 (1):29-35, 1979.

33. Caplan R.M: The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases.
Arch Dermatol (Chicago) 87:146-157, 1963.

34. Capron J.-P., Lebrec D., Degott C., Chivrac D., Coevoet B., Delobel J.: Portal hypertension in systemic mastocytosis.
Gastroenterology 74 (3):595-597, 1978.

35. Carr R.D.: Urticaria pigmentosa associated with anetoderma.
Acta Derm Venereol (Stockholm) 51:120-122, 1971.

36. Cavafy J.: Urticaria pigmentosa.
Lancet Vol I: 739-740, 1880.

37. Christophers E., Hönigmann H., Wolff K., Langner A.: PUVA-treatment of urticaria pigmentosa.
Br J Dermatol 98 (6):701-702, 1978.

38. Clancy R.L., Gauldie J., Vallieres M., Bienenstock J., Day R.P., Pineo G.F.: An approach to immunotherapie using antibody to IgE in mast cell leukemia.
Cancer 37:693-696, 1976.

39. Clemett A.R., Fishbone G., Levine R.J., James A.E., Janower M.: Gastrointestinal lesions in mastocytosis.
Am J Roentgenol 103:405-412, 1968.

40. Cohen A.H., Vogel J.M.: Systemic mastocytosis and multiple carcinomas.
MT Sinai J Med (NY) 39:365-370, 1972.

41. Coleman M.A., Liberthson R.R., Crone R.K., Levine F.H.: General anesthesia in a child with urticaria pigmentosa.
Anesth Analg 59 (9): 704-706, 1980.

42. Conrad M.E., Carpenter J.T., Todd III J.N., Murad T.M.: Mithramycin in the treatment of systemic mastocytosis. Ann Intern Med 83:659-660, 1975.

43. Cooper A.J., Winkelmann R.K., Wiltsie J.C.: Hematologic malignancies occuring in patients with urticaria pigmentosa.
J Am Acad Dermatol 7:215-220, 1982.

44. Cowen T., Trigg P., Eady R.A.: Distribution of mast cells in human dermis: development of a mapping technique.
Br J Dermatol 100 (6):635-640, 1979.

45. Cramer H.J.: Teleangiectasia macularis eruptiva perstans, eine Sonderform der Urticaria pigmentosa. Hautarzt 15:370-374, 1964.

46. Csaba G., Horvath C., Mold K.: Genesis and function of mast cells. Mast cell and plasmacyte reaction to induced, homologous and heterologous tumours.
Br J Cancer 15:327-335, 1961.

47. Daniel M.-T., Flandrin G., Bernard J.: Leucémie aigue à mastocytoses. Étude cytochemique et ultrastructurelle, à propos d'une observation.
Nouv Rev Fr Hematol 15:319-332, 1975.

48. Dantzig P.J.: Tetany, malabsorption and mastocytosis. Arch Intern Med 135: 1514-1518, 1975.

49. Debray C., Leymarios J., Cerf M., Bocquet L., Marche C., Boivin P., Kahn A., Husson J.M.: Mastocytose digestive. Presentation d'un cas et revue de la littérature. Arch Fr Mal App Dig 62:411-417, 1973.

50. Degos R.: Urticaire pigmentaire. Mastocytoses. In: Dermatologie Tôme 1, Flammarion Medicine Sciences Paris, S. 119-127, 1953.

51. Degos R., Lortat-Jakob E., Mallarmé J., Sauvan R.: Reticulose à mastocytes. Bull Soc Franc Derm Syph 58:435-440, 1951.

52. Degos R., Touraine R., Bonvalet D., Flandrin M.G.: Mastocytose diffuse avec leucose monoblastique. Bull Soc Franc Derm Syph 75:779-783, 1968.

53. Demis J.D.: The mastocytosis syndrome: clinical and biological studies. Ann Intern Med 59:194-206, 1963.

54. Demis J.D., Brown D.D.: Histidine metabolismn in urticaria pigmentosa. J Invest Dermatol 36:253-257, 1961.

55. Demis J.D., Walton M.D., Hidgon R.S.: Histaminuria in urticaria pigmentosa. A clinical study and review of recent literature with definition of the mastocytosis syndrome. Arch Dermatol 83:127-136, 1961.

56. Desaga J.F.: Der Nachweis von Myeloperoxydase in jungen Gewebsmastzellen der Ratte.
Klin Wschr 50:444-445, 1972.

57. Desaga J.F., Parwaresch M.R., Müller-Hermelink H.K.: Die zytochemische Indentifikation der Mastzellvorstufen bei der Ratte.
Z Zellforsch 121:292-300, 1971.

58. Desmons F.: Kutane Manifestation der Mastozytosen beim Kind anhand von 18 Beobachtungen.
Hautarzt 31 (1):56-62, 1980.

59. Diamond J.H., Gross L.: Urticaria pigmentosa complicated by polycythemia vera. Report of a case.
Blood 27:253-257, 1966.

60. DiBacco R.S., DeLeo V.A.: Mastocytosis and the mast cell.
J Am Acad Dermatol 7:709-722, 1982.

61. Dodd N.J., Bond M.G.: Fatal anaphylaxis in systemic mastocytosis.
J Clin Pathol 32 (1):31-34, 1979.

62. Dolovich J., Punthakee N.D., MacMillan A.B., Osbaldeston G.J.: Systemic mastocytosis: control of lifelong diarrhae by ingested disodium cromoglycate.
Can Med Assoc J 111:684-685, 1974.

63. Downey H.: Die Entstehung von Mastzellen aus Lymphozyten und Plasmazellen.
Verh Anat Ges 25:74-80, 1911.

64. Duriez J.: L'atteinte osseuse au cours de la mastocytose cutanée. A propos de deux observations.
Rev Rhum Mal Osteoarticulaires 42 (1):71-74, 1975.

65. Eady R.A.J., Cowen T., Marshall T.F., Plummer V., Greaves M.W.:
Mast cell population density, blood vessel density and histamine content in normal human skin.
Br J Dermatol 100:623-633, 1979.

66. Eagan J.W., Baughman K.L., Miller S., Conley C.L., Eggleston J.C.: Systemic mastocytosis in a patient with polycythemia vera treated with radioactive phosphorus.
Blood 49 (4):563-571, 1977.

67. Ehrlich P.: Beiträge zur Anilinfärbung und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik.
Arch Mikrosk Anat 13:263-277, 1877.

68. Fadem R.S.: Tissue mast cells in human bone marrow.
Blood 6:614-630, 1951.

69. Feistkorn R.: Urticaria pigmentosa (adulte Form).
Zentrabl Dermatol, S. 174, Nr. 1037, 1975.

70. Feldmann E.J., Isenberg J.I.: Effects of metiamide on gastric acid hypersecretion, steatorrhea and bone-marrow function in a patient with systemic mastocytosis.
N Engl J Med 295:1178-1179, 1976.

71. Fine J.: Mastocytosis.
Int J Dermatol 19 (3): 117-123, 1980.

72. Finnerud C.W.: Urticaria pigmentosa (nodular type) with a summery of the literatur.
Arch Dermatol (Chicago) 8: 344-358, 1923.

73. Fishmann R.S., Fleming C.R., Chin Yang L.: Systemic mastocytosis with a review of gastrointestinal manifestations.
Mayo Clin Proc 54: 51-54, 1979.

74. Foroutan R., Genth E., Klemm Ch., Hartl W.: Urticaria pigmentosa mit Skelettbeteiligung - ein Beitrag zum Mastozytosesyndrom.
Therapiewoche 24: 3867-3878, 1974.

75. Fox T.: Clinical Society of London.
Lancet Vol II: 870-872, 1874.

76. Fromer J.L., Jaffe N.: Urticaria pigmentosa and acute lymphoblastic leukemia.
Arch Dermatol (Chicago) 107:283-284, 1973.

77. Gagnon J.H., Kalz F., Kadr A.M., Von Graefe I.: Mastocytosis: unusual manifestations; clinical and radiologic changes.
Can Med Assoc J 112:1329-1332, 1975.

78. Gay M.W., Nojin R.O., Finley W.H.: Urticaria pigmentosa discordant in identical twins.
Arch Dermatol (Chicago) 102:29-33, 1970.

79. Gerrard J.W., Chieu Ko: Urticaria pgimentosa: Treatment with cimetidine and chlorpheniramine.
J Pediatr 94 (5):843-844, 1979.

80. Geslien G.E., Pinsky S.M., Poth R.K., Johnson M.C.: The sensivity and specificity of 99 m tc-sulfur colloid liver imaging in diffuse hepatocellular disease. Radiology 118:115-119, 1976.

81. Ginsburg H., Ben-Shahar G., Hammel I., Ben-David E.: Degranulation capacity of cultured mast cells in the presence of histamine releaser. Nature 280:151-153, 1979.

82. Ginsburg H., Nir I., Hammel I., Rina Eren, Weissman B.-A., Yehudith Naot: Differentiation and activity of mast cells following immunization in cultures of lymphnode cells. Immunology 35:485-501, 1978.

83. Goerz G., Merk H.: Nicht-allergische Arzneimittel-Exantheme an der Haut. Dt Dermatol 29:1300-1301, 1981.

84. Goodman J.: On the origin of peritoneal fluid cells. Blood 23:18-26, 1964.

85. Granerus G., Roupe G., Swanbeck G.: Decreased urinary histamine metabolite after successful PUVA treatment of urticaria pigmentosa. J Invest Dermatol 76 (1):1-3, 1981.

86. Greaves M.W.: Histamine excretion and dermographism in urticaria pigmentosa before and after administration of a specific histidine-decarboxylase inhibitor. Br J Dermatol 85:467-470, 1971.

87. Griffiths W.A.D., Daneshbod K.: Pseudoxanthomatous mastocytosis.
Br J Dermatol 93:91-95, 1975.

88. Grüneberg T.: Mastzellretikulose (Mastocytose).
Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten Ergänzungswerk Band III 2:797-856, 1969.

89. Grüneberg T., Kaiser W., Müller U.: Zur Pathogenese der Urticaria pigmentosa.
Hautarzt 6:342-349, 1955.

90. Grundfest S., Cooperman A.M., Ferguson R., Benjamin S.: Portal hypertension associated with systemic mastocytosis and splenomegaly.
Gastroenterology 78 (2):370-373, 1980.

91. Grussendorf E.-I., Bär T., Behrendt H., Redemann M.: Beitrag zur diffusen kutanen Mastozytose im Kindesalter.
Dermatologica 157 (1): 1-12, 1978.

92. Haas R.J., Janka G., Netzel B., Helmig M.: Münchner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter. (ALL 77-01).
Klin Pädiat 193:137-144, 1981.

93. Hancock B.W., Dandona P., Cumberland D.C., Jarratt J.A.: Systemic mastocytosis-central nervous system features and lymphographic demonstration of lymph node involvement.
Postgrad Med J 52:659-662, 1976.

94. Handler G., Isenberg L., Greaves M.W.: Concurrence of urticaria pigmentosa and polycythemia rubra vera.
Clin Exp Dermatol 6:43-44, 1981.

95. Hannay M.G.: Urticaria pigmentosa in adults.
Br J Dermatol 37:1-13, 1925.

96. Harrison P.V., Cook L.J., Lake H.J., Schuster S.: Diffuse cutaneous mastocytosis: a report of neonatal onset.
Acta Derm Venereol (Stockholm) 59 (6) 541-543, 1979.

97. Hatanaka K., Kitamura J., Nishimune Y.: Local development of mast cells from bone marrow-derived precursors in the skin of mice.
Blood 53 (1):142-147, 1979.

98. Herzberg J.J.: Mastzellenkrankheiten.
Hautarzt 29, Suppl III:103-106, 1978.

99. Hills E., Dunstan C.R., Evans R.A.: Bone metabolism in systemic mastocytosis. A case report.
J Bone JT Surg 63-A (4):665-669, 1981.

100. Hirschowitz B.I., Groarke J.F.: Effect of cimetidine on gastric hypersecretion and diarrhea in systemic mastocytosis.
Ann Intern Med 90 (5): 769-771, 1979.

101. Hissard R., Moncourier L., Jaquet J.: Une nouvelle affection hematodermique, la mastocytose.
Compt Rend Sci (Paris) 231:253-255, 1950.

102. Hofbauer M.: Klinische und therapeutische Kurzberichte. Über eine Familie mit Mastzellenerythrodermie.
Hautarzt 25:246-249, 1974.

103. Ishizaka T., Okudaira H., Mauser L.E., Ishizaka K.: Development of rat mast cells in vitro. I. Differentation of mast cells from thymus cells.
J Immunol 116 (3):747-754, 1976.

104. Ishizaka T., Adachi T., Chang T.-H., Ishizaka K.: Development of rat mast cells in vitro. II. Biologic function of cultered mast cells.
J Immunol 118 (1):211-217, 1977.

105. Jänner M.: Urticaria pigmentosa (Mastozytose, Mastozytosesyndrom). In: Korting G.W.: Dermatologie in der Praxis und Klinik.
Thieme Verlag Stuttgart Band IV, 39:16-26, 1981.

106. Janower M.L.: Mastocytosis of the gastrointestinal tract.
Acta Radiologica (Stockholm) 57:489-493, 1962.

107. Jeanselme E., Touraine A.: Urticaire pigmentée (étude de la formule sanguine).
Bull Soc Franc Derm Syph 6:426-429, 1913.

108. Jelinek J.E.: Urticaria pigmentosa bei 3 leiblichen Brüdern.
Hautarzt 21:303-306, 1970.

109. Johnson W.C., Helwig E.B.: Solitary mastocytosis (Urticaria pigmentosa)
Arch Dermatol (Chicago) 84:148-157, 1961.

110. Johnson G.J., Silvis S.E., Roitman B., Blumenthal M., Gilbert H.S.: Long-term treatment of systemic mastocytosis with histamine H_2 receptor antagonists.
Am J Gastroenterol 74 (6):485-489, 1980.

111. Kaliner M., Austen K.F.: A sequence of biochemical events in the antigen-induced release of chemical mediators from sensitized human lung tissue.
J Exp Med 138:1077-1094, 1973.

112. Kalz F.: Generalized mastocytosis, relapsing herpes zoster and polyradiculoneuritis.
Dermatologica 150 (6):366-368, 1974.

113. van Kammen E.: Generalized mastocytosis.
Acta Haematol 52:129-140, 1974.

114. Keller R.T.: Tissue mast cells in immune reactions.
Karger Verlag Basel New York, 1966.

115. Keller R.T., Roth H.P.: Hyperchlorhydria and hyperhistiaminemia in a patient with systemic mastocytosis.
N Engl J Med 283:1449-1450, 1970.

116. Keller W., Wiskot A., Betke K., Künzer W.: Lehrbuch der Kinderheilkunde.
Thieme Verlag Stuttgart, 4. Auflage, 1977.

117. Kitamura Y., Hatanaka K., Murakami M., Shibata H.: Presence of mast cells precursors in peripheral blood of mice demonstrated by parabiosis.
Blood 52:447-452, 1979.

118. Kitamura Y., Shimada M., Hatanaka K., Miyano Y.: Development of mast cells from grafted bone marrow cells in irradiated mice.
Nature 268 (4) 442-443, 1977.

119. Kitamura Y., Shimada M., Go S., Matsuda H., Hatanaka K., Seki M.: Distribution of mast cells precursors in hematopoietic and lymphopoietic tissues of mice.
J Exp Med 150:482-490, 1979.

120. Klaber M.: Diffuse cutaneous mastocytosis in mother and daughter.
Proc Roy Soc Med 69:16-18, 1976.

121. Klaus S.N., Winkelmann R.K.: Course of urticaria pigmentosa in children.
Arch Dermatol (Chicago) 86:68-71, 1962.

122. Klehr N., Neine H., Schaeg G., Nasemann Th.: Syntropie von Dermatochalasis und Urticaria pigmentosa als Folge einer Dermatosparaxis endoplasmatica.
Hautarzt 28:522-534, 1977.

123. Kresbach H., Kerl H.: Lymphome und "Retikulosen" aus der Sicht des Dermatologen (II).
Klinik Journal 5:27-35, 1982.

124. Krulik M., Brivet F., Audebert A.-A., Curioni S., Debray J.: Mastocytose systémique avec manifestations hématologiques á type de splénomégalie myéloide.
Ann Med Interne (Paris) 128:245-253, 1977.

125. Lapresle J., Verret J.-M., Doubrère J.-F., Enjolras O.: Syncope et amaurose transitoire au cours d'une mastocytose.
Ann Med Interne (Paris) 129 (10):601-604, 1978.

126. Leder L.D.: On the terms "reticulosis" and "reticulum cell carcoma" with regard to the modern concept of the monocyte macrophage system.
Klin Wochenschr 56:1091-1096, 1978.

127. Leder L.D.: The mast cell: morphology and ontogeny.
In: Ring J., Burg G.: New trends in allergy.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, S. 4-9, 1980.

128. Leiber B., Olbrich G.: Die klinischen Symdrome.
Urban Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore, Band I: 663, 1981.

129. Lennert K.: Lymphknoten. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, Band I/3 1C:70-71, 1978.

130. Lennert K.: Zur pathologischen Anatomie von Urticaria pigmentosa und Mastzellenreticulose.
Klin Wochenschr 2:61-67, 1962 a.

131. Lennert K.: Zur pathologischen Anatomie der "Mastocytosen", mit einigen Bemerkungen zur Cytochemie der Mastzellen.
Arch Klin Exp Derm 213:606-624, 1961 b.

132. Lennert K., Parwaresch M.R.: Mast cells and mast cell neoplasia: a review.
Histopathology 3:349-365, 1979.

133. Lennert K., Parwaresch M.R.: Zur Pathologie der Gewebsmastzellen.
Verh Dtsch Ges Pathol 62:546, 1978.

134. Lindner J.: Die Mastzelle.
Arch Klin Exp Derm 213:588-606, 1961.

135. Lippert H.-D., Ketels-Harken H.: Kasuistischer Beitrag zur Mastozytose beim Erwachsenen.
Hautarzt 25:398-403, 1975.

136. Little E.G.: A contribution of the study of urticaria pigmentosa.
Br J Dermatol 18:16-37, 1906.

137. Little E.G.: A contribution to the study of urticaria pigmentosa.
Br J Dermatol 17:355-373, 393-411, 427-447, 1905.

138. Lucaya J., Perez-Candela V., Aso C., Calvo J.: Mastocytosis with skeletal and gastrointestinal involvement in infancy.
Radiology 131 (2):363-366, 1979.

139. Maleville J., Cardinaud J.P., Poineau D., Mollard S., Dessons D., Gallon F.: Mastocytose cutanée bénigne de l'enfant (urticaire pigmentaire). Poussée bulleuse profuse après ingestion d'un sirop á la codeine.
Ann Dermatol Venereol (Paris) 105:335-336, 1978

140. Meneghini C.L., Angelini G.: Systemic mastocytosis with diffuse crocodile-like pachydermic skin, pedunculated pseudofibromas and comedones.
Br J Dermatol 103 (3):329-334, 1980.

141. Metcalfe D.D., Soter N.A., Wasserman S.I., Austen K.F.: Identification of sulfated mucopolysaccharides including heparin in the lesional skin of a patient with mastocytosis.
J Invest Dermatol 74 (4):210-215, 1980.

142. Mihm M.C., Clark W.H., Reed R.J., Caruso M.G.: Mast cell infiltrates of the skin and the mastocytosis syndrome.
Hum Pathol 4 (2):231-329, 1973.

143. Monheit G.D., Murad T., Conrad M.: Systemic mastocytosis and the mastocytosis syndrome.
J Cutaneous Pathol 6 (1):42-52, 1979.

144. Moynahan E.J.: Urticaria pigmentosa (teleangiectasia macularis eruptiva perstans).
Br J Dermatol 61:425, 1949.

145. Müller-Hermelink H.K., Kaiserling E.: Different reticulum cells of the lymph node: microecological concept of lymphoid tissue organisation. In: Van Den Tweel J.G., Taylor C.R., Bosman F.T.: Malignant lymphoproliferative diseases.
Leiden University Press, The Hague Boston London, S. 57-70, 1980.

146. Müller-Hermelink H.K., Thiede A., Sonntag H.G., Müller-Buchholtz W., Leder L.-D.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Herkunft von Gewebsmastzellen bei Ratten.
Beitr Pathol 144:307-318, 1971.

147. Müller-Seifert: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. Bearbeitet von Hans Freiherr von Kress
J.F. Bergmann Verlag, München 1966.

148. Mutter R.D., Tannenbaum M., Ultmann J.E.: Systemic mast cell disease.
Ann Intern Med 59 (6):887-905, 1963.

149. Naveh J., Ludatscher R., Gellei B., Haim S., Friedmann A.: Ultrastructural features of mast cells in systemic mastocytosis.
Acta Derm Venereol (Stockholm) 55:443-450, 1975.

150. Nettleship E.: Rare forms of urticaria.
Br Med J 2:323, 1869.

151. Netzel B., Rodt H., Thiel E., Haas R.J., Thierfelder S.: Neuere Aspekte zur Anwendung spezifischer Antiseren bei der Diagnose und Therapie der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter.
Klin Pädiat 191:175-181, 1979.

152. Niemi K.M., Karvonnen J.: A case of pseudoxanthomatous mastocytosis.
Br J Dermatol 94:343-344, 1976.

153. Niordson A.M.: Urticaria pigmentosa. Age of onset and prognosis.
Acta Derm Venereol (Stockholm) 42:433-451, 1962.

154. Nixon R.K.: The relation of mastocytosis and lymphomatous disease.
Ann Intern Med 64 (4):856-860, 1966.

155. Orkin M., Good R.A., Clawson C.C., Fisher I., Windhorst D.B.: Bullous mastocytosis.
Arch Dermatol (Chicago) 101:547-564, 1970.

156. Ortonne J.-P., Forestier J.-Y., Souterand P., Thivolet J.: Mastocytes cutanés, histaminemie et photochimiotherapie orale.
Ann Dermatol Venerol (Paris) 107:129-134, 1980.

157. Parker F., Odland F.C.: The mastocytosis syndrome.
In: Fitzpatrick Th.B., Eisen A.Z., Wolff K., Freedberg I.M., Austen K.F.: Dermatology in general medicine.
McGraw-Hill Book Company II, New York, 1979.

158. Parwaresch M.R., Lennert K.: Zur Differenzierung der Blutbasophilen und Gewebsmastzellen nach dem Reifegrad ihrer Granula.
Eine Modifikation der Toluidinblau-pH-Reihe.
Histochemie 19:262-271, 1969.

159. Parwaresch M.R., Müller Hermelink H.K., Desaga J.F., Zakari V., Lennert K.: Die Herkunft der Gewebsmastzellen bei der Ratte, zugleich ein Beitrag zur quantitativen Cytologie der sterilen Peritonitis.
Virchows Arch Abt B Cell Pathol 8:20-35, 1971.

160. Pautrier L.M.: Urticaire pigmentaire remarquablement intense ayant débuté vers la quarantaine, et à type angiomateux.
Bull Soc Franc Derm Syph 46:511-516, 1939.

161. Prost A., Cottin S., Malkani K., Bureau B., Le Bodic L., Rebel A.: Étude d'un ostéoporose diffuse dans un cas de mastocytose cutanée et osseuse.
Rev Rhum Mal Osteoarticulaires 41:277-284, 1974.

162. Rasmussen J.E.: Xanthelasmoidea. An unusual case of urticaria pigmentosa.
Arch Dermatol 112:1270-1271, 1976.

163. Riley J.F.: The relation ot the tissue mast cells to the blood vessels in the rat.
J Pathol Bact 65:461-469, 1953.

164. Riley J.F., West G.B.: Histamine in tissue mast cells.
J Physiol 117:72-83, 1952.

165. Riley J.F., West G.B.: The presence of histamine in tissue mast cells.
J Physiol 120:528-537, 1953.

166. Rindermann J., Nasemann T.: Disseminierte Mastozytose mit umschriebenen "tumorösen" Infiltraten. (Urticaria pigmentosa gigantea).
Hautarzt 24:491-495, 1973.

167. Robbins A.H., Schimmel E.M., Rao K.C.V.G.: Gastrointestinal mastocytosis: radiologic alterations after ethanol ingestion.
Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med 115:297-299, 1972.

168. Roberts L.J., Sweetman B.J., Lewis R.A., Austen K.F., Oates J.A.: Increased production of prostaglandin D_2 in patients with systemic mastocytosis.
N Engl J Med 303 (24):1400-1404, 1980.

169. Robinson H.M., Kile R.L., Hitch J.M., Robinson R.C.V.: Bullous urticaria pigmentosa.
Arch Dermatol (Chicago) 85:346-357, 1962.

170. Rockoff A.S.: Urticaria pigmentosa in identical twins.
Arch Dermatol (Chicago) 114:1227-1228, 1978.

171. Rodermund O.E.: Systemische Veränderungen bei Urticaria pigmentosa.
Hautarzt, Suppl II : 273-275, 1977.

172. Rodermund O.E., Biersack H.J., Rohner H.G.: Szintigraphische Veränderungen an Leber und Milz bei Urticaria pigmentosa.
Hautarzt 29 (9):478-480, 1978.

173. Rodermund O.E., Hauer W., Burkhardt R., Grips K.H., Stein G.: Veränderungen am Knochenmark bei Mastozytose.
Dermatol Monatschr 164 (7): 493-496, 1978.

174. Rodermund O.E., Klingmüller G., Rohner H.-G.: Interne Befunde bei Mastozytose.
Hautarzt 31:175-178, 1980.

175. Rodermund O.E., Stein G., Richrath E.: Röntgenologische Untersuchungen des Skeletts bei Urticaria pigmentosa. Aktuel Dermatol 3:101-104, 1977.

176. Rohr K.: Reaktive Retikulosen des Knochenmarks. Acta Haematol 7:321-333, 1952.

177. Sagher F., Even-Paz Z.: Mastocytosis and the mast cell. Karger-Verlag Basel, 1967.

178. Sahihi T., Esterly N.B.: Atypical diffuse cutaneous mastocytosis. Am J Dis Child 124:133-135, 1972.

179. Sangster A.: An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus factitous urticaria and pigmentation, "Urticaria pigmentosa". Lancet Vol II: 683-684, 1878.

180. Sauer O., Nemetschek H.: Electron microscopic findings in a case of systemic mastocytosis. Z Kinderheilk 119:59-69, 1975.

181. Schadewaldt H.: Die ersten Mitteilungen über Urticaria pigmentosa. Hautarzt 11:177-180, 1960.

182. Schauer A.: Die Mastzelle. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart 1964.

183. Schnoy N., Nürnberger F., Niedobitek F.: Sogenannte Mastzellenretikulose mit leukämischem Verlauf. Tägl Prax 18:197-205, 1977.

184. Schoefinius H.-H.: Urticaria pigmentosa adultorum.
Hautarzt 22:131-132, 1971.

185. Scott B.B., Hardy G.J., Losowsky M.S.: Involvement of the small intestine in systemic mast cell disease.
Gut 16:918-924, 1975.

186. Sézary A.: A propos de la nosologie de l'urticaire pigmentaire. Les mastocytomes.
Bull Soc Franc Derm Syph 45:254-260, 1938.

187. Sézary A., Bouvrain Y.: Erythrodermie avec présence de cellules monstreuses dans le derme et le sang circulant.
Bull Soc Franc Derm Syph 42:302-304, 1935.

188. Sézary A., Lefèvre P., Chauvillon P.: Urticaire pigmentaire sans pigmentation.
Bull Soc Franc Derm Syph 43:357-359, 1936.

189. Selmanowitz V.J., Orentreich N., Tiangco C.C., Demis D.J.: Uniovular twins discordant for cutaneous mastocytosis.
Arch Dermatol (Chicago) 102:35-41, 1970.

190. Shaw J.M.: Genetic aspects of urticaria pigmentosa.
Arch Dermatol (Chicago) 97:137-138, 1968.

191. Siegenthaler W.: Klinische Pathopyhsiologie.
Thieme Verlag Stuttgart, 1976.

192. Simone J.V., Hayes W.T.: Bullous urticaria pigmentosa with bleeding.
J Pediatr 78:160-166, 1971.

193. Sostre S., Handler H.L.: Bony lesion in systemic mastocytosis.
Arch Dermatol (Chicago) 113:1245-1247, 1977.

194. Soter N.A., Austeen K.F.: The diversity of mast cell derived mediators: implications for acute, subacute and chronic cutaneous inflammatory disorders.
J Invest Dermatol 67:313-319, 1976.

195. Soter N.A., Austeen K.F., Wasserman S.I.: Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis.
N Engl J Med 301 (9):465-469, 1979.

196. Stanoeva Lj., Konstantinov D.: A case of multinodular mastocytosis.
Br J Dermatol 88:509-511, 1973.

197. Stewart W.M., Lauret Ph., Thomine E., Leroy D., Boullie M.-C.: Mastocytose cutanée diffuse du nourrisson. A propos de 3 observations avec manifestations bulleuses.
Ann Dermatol Venereol (Paris) 103 (4):393-402, 1976.

198. Sweda J.A., Abraham J.P., Fine G., Nixon R.K., Rupe C.E.: Systemic mast cell disease. A review and report of three cases.
Am J Med 32:227-239, 1962.

199. Sy W.M., Bonventre M.W., Camera A.: Bone scan in mastocytosis: case report.
J Nucl Med 17 (8):699-701, 1976.

200. Tamasi P., Jako J.: Teleangiectasia macularis eruptiva perstans.
Börgyógy Venereol SZ, 51:263-267, 1975.

201. Theml H., Kaboth W., Begemann H.: Blutkrankheiten.
In: Innere Medizin herausgegeben von Kühn H.A., Schirmeister J.
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York S. 425-526, 1982.

202. Thiede A., Müller-Hermilink H.K., Sonntag H.G., Müller-Buchholtz W., Leder L.-D.: Zur Entstehung von Gewebsmastzellen.
Beitr Pathol 143:172-182, 1971.

203. Thomas D., Dragodanne C., Frank R., Prier A., Chomette G., Grosgogeat Y.: Mastocytose systémique avec localisation myo-péricardique et bloc auriculo-ventriculaire.
Arch Mal Coer Vaiss 74 (2):215-221, 1981.

204. Török L.: Urticaria pigmentosa.
Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Springer Verlag Berlin, Band IV : 216-259, 1928.

205. Touraine, Solente A., Renault P.: Urticaire pigmentaire avec réaction splénique et myélémique.
Bull Soc Franc Derm Syph 40:1691-1694, 1933.

206. Tubiana J.-M., Dana A., Petit-Perrin D., Duperray B.: Lymphographic patterns in systemic mastocytosis with diffuse bone involvement and hematological signs.
Radiology 131 (3): 651-652, 1979.

207. Turpin F., Lejeune F., Vilde J.L., Le Coq D., Lortholary P., Paraf A.: Déficit en peroxydase des granulocytes neutrophiles au cours d'un mastocytose diffuse.
Nouv Rev Fr Hematol 20 (1):77-97, 1978.

208. Unna P.G.: Beiträge zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria simplex und pigmentosa.
Mh Prakt Dermatol 6, Beih. 1:9-43, 1887.

209. Valet G., Fischer B., Sundergeld A., Hanser G., Kachel V., Ruhenstroth-Bauer G.: Simultaneous flow cytometric DNA and volume measurements of bone marrow cells as sensitive indicator of abnormal proliferation patterns in rat leukemias.
J Histochem Cytochem 27 (1) 389-403, 1979.

210. Valet G., Hanser G., Ruhenstroth-Bauer G.: Computer analysis of two parameter histograms of rat bone marrow cells: cell volume to DNA relationship measured by means of flow cytometry.
Pulse-Cytophotometry, Part III: 127-136, 1978.

211. Velican C., Velican D.: Genesis of elements having the appearance to tissular mast cells.
Acta Morphol Acad Sci Hung 4:11-13, 1958.

212. Verbov J.L.: Diffuse cutaneous mastocytosis.
Br J Dermatol 84:190-191, 1971.

213. De Villez R.L., Limmer B.L.: Juvenile xanthogranuloma and urticaria pigmentosa.
Arch Dermatol (Chicago) 111:365-366, 1975.

214. Vissian L., Ayraud N., Seban D.: Réticulose cutanée à mastocytes d'aspect xanthomateux.
Bull Soc Franc Derm Syph 83:86-88, 1976.

215. Vives J.F., Emberger J.M., Richard J.L., Schved J.F., Dubois A., Vallat G.: Mastocytoses et leucémies.
Sem Hop (Paris) 56 (7-8), 371-375, 1980.

216. Völkl N., Kruse H.-P.: Dinatrium cromoglicium (Intal) zur symptomatischen Therapie der generaliserten Mastozytose.
Inn Med 4:325-330, 1977.

217. Wakem C.J., Benett J.M.: Acute mast cell leukemia: Cytochemical and clinical features.
Clin Res 18:687, 1970.

218. Warin A.P., Levene G.M.: Urticaria with pustular psoriasis.
Br J Dermatol 101 (17):42-44, 1979.

219. Wasserman S.I.: The mast cell: its diversity of chemical mediators.
Int J Dermatol 19 (1):7-17, 1980.

220. Weber K.: Urticaria pigmentosa bei eineiigen Zwillingen.
Dermatol Monatsschr 159:258-261, 1973.

221. Weber P., Rast H.: Teleangiectasia macularis eruptiva perstans - a teleangiectatic and relatively pigmentless variety of urticaria pigmentosa of adults.
Acta Derm Venereol (Stockholm) 16:216-224, 1935.

222. Willemze R., Ruiter D.J., Scheffer E., Van Vloten W.A.: Diffuse cutaneous mastocytosis with multiple cutaneous mastocytomas. Report of a case with clinical, histopathological and ultrastructural aspects.
Br J Dermatol 103:601-607, 1980.

223. Woessner S., Lafuente R., Pardo P., Rosell R., Rozman C., Sana-Sabrafen J.: Systemic mastocytosis: a case report. Cytochemical, cytological and ultrastructural considerations.
Acta Haemat 58 (6):321-331, 1977.

224. Wyre H.W., Henchrichs W.D.: Systemic mastocytosis and pulmonary eosinophilic granuloma.
JAMA 239 (8):556-557, 1978.

225. Yam L.T., Yam Ch.F., Li Ch.Y.: Eosinophilia in systemic mastocytosis.
Am J Clin Pathol 73:48-54, 1980.

226. Yoo D., Lessin L.S., Jensen W.: Bone-marrow mast cells in lympho-proliferative disorders. In Pepys J., Edwards A.M.: The mast cell in health and disease. Proceedings of an international Symposium. Davos, Switzerland. Pitman Medical 153-158, 1979.

Erläuterungen zur Literaturangabe im Text:

(32(2)) bedeutet, daß auf die zweite Kasuistik in der Arbeit von Camus et al. (32) Bezug genommen wird.

Herrn Prof. Dr.med.Dr.h.c. O. Braun-Falco danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an der Dermatologischen Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.med. G. Burg für die Überlassung des Themas sowie die immer freundliche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf Kristina Klepzig (geb.Bock)

Am 16.12.1956 wurde ich in München als zweites von fünf Kindern des Ehepaares Dr. Hans und Dr. Luise Bock (geb. Eisenreich) geboren. Im Sommer 1963 wurde ich in München-Bogenhausen eingeschult, ab 1967 besuchte ich das Max Josef-Stift. Nach der Berufung meines Vaters auf den ordentlichen Lehrstuhl für Anorganische Chemie an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universtität in Frankfurt zogen wir im Jahre 1970 nach Königstein im Taunus um. Hier legte ich im Mai 1976 am St. Angela-Gymnasium das Abitur ab.

Ab dem Wintersemester 1976/77 studierte ich Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, nach der Ärztlichen Vorprüfung im Oktober 1978 an der Technischen Universität in München. Die Ärztliche Prüfung Teil I erfolgte im August 1979, Teil II im August 1981 und Teil III im Oktober 1982.

Am 7.9.1979 heiratete ich Herrn Dr. med. Manfred Klepzig.

Seit dem 1.12.1982 arbeite ich als Assistenzärztin an der Dermatologischen Klinik der Universität München (Direktor Prof. Dr.med.Dr.h.c.O. Braun-Falco).